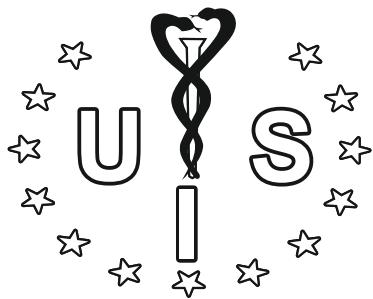


ISSN 1821-0872



INTERNIST

NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE

SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 3, APRIL 2011, BROJ 1

Naučni časopis
Udruženja internista Srbije

INTERNIST

Predsednik izdavačkog saveta:
Prof. dr Branko Lović - predsednik Udruženja internista
Srbije

Glavni urednik:
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:
dr Dragan Lović

Scientific Jurnal of
Serbian Association of internal medicine

INTERNIST

President of editorial council
Prof. dr Branko Lović
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:
dr Dragan Lović

IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL

Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić
Akademik Prof. dr Vladimir Kanjuh
Prof. dr Zorana Vasiljević
Prof. dr Milan Nedeljković
Prof. dr Nebojša Lalić
Prof. dr Nemanja Damjanov
Prof. dr Dragana Jovanović
Prof. dr Marija Mitić-Milikić
Prof. dr Mirjana Bogić
Prof. dr Dušica Čeleketić
Prof. dr Mirko Bulajić
Prof. dr Miodrag Krstić
Prof. dr Petar Seferović
Doc. dr Branko Beleslin
Prof. dr J.W.F Elte (Netherland)
Prof. dr Eugene Joseph Kucharz (Poland)
Prof. dr Anna Kotulska (Poland)
Prof. dr Aleksandra Stanković
Prof. dr Stojan Radić
Prof. dr Slobodan Antić
Prof. dr Stevan Trbojević, (BiH)
Prof. dr Davor Štimac, (Croatia)
Prof. dr Nenad Joksimović, (FYR of Macedonia)
Prof. dr Ivana Stanković
Prof. dr Tanja Pejčić
Prof. dr Dušan Jovanović
Prof. dr Dragomir Damjanov
Prof. dr Ivan Tasić
Doc. dr Petar Svorcan
Prof. dr Zorica Lazić

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

dr Zorica Cvetković
dr Nenad Crnčević
dr Tanja Jozić
Ass. dr Predrag Mitrović
dr Aleksandra Milošević
dr Dimitrije Janković
dr Dragan Vasić
dr Živoslava Branković
dr Radmila Živković
Doc. dr Svetlana Apostolović
Doc. dr Dragan Djordjević
Ass. dr Viktor Stoičkov
dr Vladan Petrović
dr Vladimir Colić

Vlasnik i izdavač:
Udruženje internista Srbije
Niš, Jovana Ristića 20-2
www.uis.org.rs

Published by
Serbian Association of internal medicine
Niš, Jovana Ristića 20-2, Serbia
www.uis.org.rs



Živkica Branković¹, Zorana Vasiljević²

¹Kardiološko internistička ordinacija Intermedica,
Smederevo,

²Institut za kardiovaskularne bolesti,
Klinički centar Srbije, Beograd

Rad poslat: novembra 2010
Revizija uradjena: decembra 2010
Rad prihvaćen: decembra 2010

ODNOS TIPOA LIČNOSTI SA VREDNOSTIMA KATEHOLAMINA I POREMEĆAJIMA RITMA KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

THE CATECHOLAMINE LEVELS RELATION WITH TYPE BEHAVIOR AND ARRHYTMIAS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ABSTRACT

According to ESC guidelines, stress and negative emotions are associated with coronary artery disease.

Objective: The aim of our study was to evaluate: 1. level of catecholamine (adrenalin and noradrenalin) in blood according to type behavior in acute myocardial infarction and 2. relation between catecholamine level and arrhythmias in acute myocardial infarction.

Design and methods: We analyzed 100 acute myocardial infarction patients treated in Clinical Center Serbia from 1.12.1989-1.2.1991; 72 men, mean age $55,2 \pm 10,7$ y. and 28 women, mean age $61,1 \pm 8,7$ y. Type A, B and AB behavior ordered according to Bortner scale.

Catecholamines measured on first, third and seventh day of acute myocardial infarction. Rhythm abnormalities included ventricular (VES > II Lown class, VT, VF) and supraventricular (SVES and AF) arrhythmias.

Results: Adrenalin was higher in type A on first, third and seventh day of acute myocardial infarction according to type B.. On first day adrenalin was in type A $94,8 \pm 22,6$ pg/ml, type B had $49,1 \pm 14,0$ pg/ml and type AB had $65,0 \pm 8,8$ pg/ml ne ($p < 0,01$) Noradrenalin was higher in type A according to type AB and type B. On first day noradrenalin was in type A $929,5$ pg/ml in type B $585,0$ pg/ml and in type AB $716,4$ pg/ml ($p < 0,01$)

Conclusion: Catecholamine level in acute myocardial infarction was significantly higher in patients belonged to type A than type B behavior. Ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction were associated with higher levels of catecholamines and were significantly frequent in patient with type A behavior.

UVOD

Prema Preporukama Evropskog udruženja kardiologa, socioekonomski status, socijalna izolacija, stres na polsu i kod kuće, depresija, anksioznost i hostijalnost imaju uticaj na kardiovaskularni sistem.¹

Uticaj psihe i emocija postaje sve veći predmet istraživanja i lekari mu pridaju sve veći značaj.² Poznato je od pre nekoliko decenija da je koronarna bolest „menadžerska bolest“.³ Povezanost kardiovaskularnog sistema i različitih stresnih situacija kao okidača neželjenih dogadjaja pobudjuje sve veću pažnju.⁴ Sve veći broj istraživanja ukazuje na povezanost psihosocijalnih faktora, depresije i anksioznosti sa pojmom koronarne bolesti.⁵ Studije ukazuju na povezanost emocionalnih faktora i pojave koronarne bolesti.^{6,7,8,9}

Smatra se da su povećani kateholamini u krvi i promena odnosa simpatikusa i parasimpatikusa, uz povećane vrednosti, ili stalne promene arte-

rijskog pritiska, način delovanja emocionalnog stresa na pojavu koronarne bolesti. Jedna od pretpostavki je da su navedene promene razlog nastanka dominantnog simpatičkog odgovora koji dalje vodi potenciraju ateroskleroze. Poznata podela na tip A ličnosti i tip B ličnosti Rosemana i Fridmana, bazira se upravo na neadekvatnom simpatičkom odgovoru.⁸ Pretpostavka je da tip ličnosti A ima povećan simpatički odgovor, dok je kod tipa B ličnosti odnos simpatikusa i parasimpatikusa uravnotežen. Tip ličnosti je 1986 godine priznat kao značajan kardiovaskularni faktor rizika.¹²

Podela na tip A i tip B ličnosti prvi je pokušaj da se povežu odredjene psihosocijalne karakteristike ličnosti, odnosno konstitucije ličnosti i da se utvrdi njihov odnos sa oboljenjem od koronarne bolesti. Tip A ličnosti podrazumeva:

1. ambiciozno, agresivno, borbeno i nestrpljivo ponašanje
2. napregnute mišiće

3. karakterističan emocionalni odgovor: neprijateljstvo, iritacija ili ljutnja.

Navedene osobine karakteristične za tip A ličnosti se nesumnjivo mnogo češće sreću kod ambicioznih, vrednih, uspešnih ljudi. Interesantan je podatak Karasek R. i saradnika koji su našli da kod ljudi koji rade u hitnoj službi ili odeljenju anestezije postoji prevalenca koronarne bolesti od 11,9%, dok se kod dermatologa i patologa nalazi daleko niža prevalenca koronarne bolesti od 3,2%.¹⁰ Razlika u prevalenciji može da bude objašnjena i stepenom napetosti koja postoji u hitnoj službi, odnosno anestesiologiji, koja je daleko stresnija služba od patologije ili dermatologije.

Eksperimentalna ispitivanja na majmunima, koja su objavljena 1991 godine pokazala su da je kod socijalno dominantnih mužjaka koji su bili predvodioci čopora, uz istovremeno primenjenu masnu dijetu, došlo do naglog napredovanja ateroskleroze. Kada im je oduzeta uloga predvodioca, i ukinuta dijeta sa mnogo masnoća, proces ateroskleroze je bio daleko sporiji.¹¹

Kaplan i saradnici zaključuju da psihosocijalni faktori utiču na razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti nezavisno od drugih faktora rizika.¹¹ U svojoj studiji našao je povećanu gustinu adrenergičkih receptora kod zdravih osoba čiji roditelji pripadaju tipu A ličnosti i boluju od koronarne ateroskleroze. Periferna adrenergička aktivnost je povećana u odnosu sa povećanjem gustine beta-adrenergičkih receptora. Izražena vazokonstrikcija na odgovarajuće stimuluse kod ovih osoba se objašnjava navedenim promenama u simpatičkom sistemu. Navedeni podaci su samo pokušaj da se objasni eventualan put kojim dolazi do potencirane ateroskleroze tipa A ličnosti, i samim tim koronarne bolesti. Međutim, definitivni stavovi i potpuna objašnjenja do danas ne postoje. Koliko je ovaj problem osetljiv i težak u davanju definitivnih stavova vidi se iz kontroverznih podataka kliničkih i epidemioloških studija.

Honolulu heart study, koja je obuhvatila 8,000 zaposlenih osoba, nije pokazala da postoji veza između koronarne bolesti i tipa ličnosti, odnosno da je koronarna bolest češća kod tipa A ličnosti. Ova velika studija svojim rezultatima je dovela u sumnju postojeće shvatanje da je koronarna bolest „menadžerska“.¹²

Niz epidemioloških studija opravdava mišljenje da je koronarna bolest, bolest „uspešnih“ ljudi, menadžera, šefova. Angina pektoris je statistički češće prisutna kod tipa A ličnosti.^{13,14,15} Međutim, iako je oboljevanje od koronarne bolesti češće, prema nekim studijama i dva puta češće, kod tipa A ličnosti, fatalni ishod od ovog oboljenja je češći kod tipa B ličnosti. Dalje, posmatranjem i

asimptomatske ishemije, a ne samo simptomatske, odnosno angine pektoris, dobijena su interesantna zapažanja. Iako je simptomatska sigurno češća kod tipa A ličnosti, tip B ličnosti ima češće prisutnu asimptomatsku ishemiju pa je ukupan zbir obe ishemije jednak kod oba tipa ličnosti.¹⁴ Siegel i saradnici koji su dobili slične podatke, kao moguće objašnjenje za redju asimptomatsku ishemiju kod tipa B ličnosti navode povremeno lučenje beta-endorfina u višim centrima CNS-a.¹⁶

Mark D. i saradnici u svojoj studiji dolaze do istih rezultata.¹⁷ Posavljaju se pitanje, da li su na osnovu njegove i niza sličnih nalaza drugih studija, da tip B ličnosti ne zaostaje za tipom A ličnosti u nalazu ishemičnih epizoda. U Framingamskoj studiji je posmatrana samo simptomatska, odnosno angina pektoris, a ne ukupan zbir ishemija (asimptomatska i simptomatska).¹⁵

Reaktivnost simpatičkog nervnog sistema kod tipa A ličnosti, je danas nedvosmisleno dokazana. Polazeći od ove pretpostavke, cilj naše studije je da se ispita reaktivnost simpatičkog nervnog sistema u akutnom infarktu miokarda, u zavisnosti od tipa ličnosti. Reaktivnost simpatičkog nervnog sistema posmatrali smo prateći vrednosti kateholamina u toku prvih dana akutnog infarkta miokarda.

Značaj kateholamina u patogenezi poremećaja ritma u akutnom infarktu miokarda je poznata kao i pretpostavka da zbog većeg simpatičkog odgovora kod tipa ličnosti A možemo da očekujemo češće poremećaje ritma. Odnos poremećaja ritma i visine kateholamina u akutnom infarktu je poznat.¹⁸ Osim toga postoji značajna korelacija u odnosu aritmija i učestalosti depresije, nervoze i teškog načina života.

Kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću, učestalost ventrikularnih ekstrasistola se povećava pri stresu (vožnja kolima, gledanje sportske utakmice). Poznati povoljan efekat beta-blokatora u akutnom infarktu miokarda bazira se upravo na smanjenju kateholaminskog efekta u nastanku aritmija.¹⁹ Jedan od mehanizama bi mogao da bude u smanjenju lipolitičkog efekta kateholamina čime se smanjuje nivo masnih kiselina u krvi.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se odrede:

1. Nivo kateholamina (adrenalina i noradrenalina) u krvi u zavisnosti od tipa ličnosti u akutnom infarktu miokarda

2. Odnos kateholamina (adrenalina i noradrenalina) i poremećaja ritma u akutnom infarktu miokarda

BOLESNICI I NAČIN RADA

Posmatrano je 100 bolesnika koji su primljeni u koronarnu jedinicu u Urgentni centar sa kliničkim i EKG znacima akutnog infarkta miokarda u periodu od 01. decembra 1989. do 01. februara 1991. godine.

Svi bolesnici su prema SZO imali zadovoljavajuće kriterijume za akutni infarkt miokarda (tipična anamneza o anginoznom bolu u trajanju dužem od pola časa, tpične EKG promene i povišene enzime CK najmanje dva puta u odnosu na normalne vrednosti)

U toku lečenja u koronarnoj jedinici posebno su praćeni sledeći podaci:

1. Poremećaji ritma i primena antiaritmične terapije.^{18,19,20} Kao značajni poremećaji ritma uzimani su oni koji su zahtevali antiaritmičnu terapiju: ventrikularne ekstrasistole (VES) po Lown-u veće od II stepena, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, supraventrikularne ekstrasistole (SVES) i atrijalna fibrilacija. Poremećaji ritma su registrovani svakodnevno u toku lečenja u bolnici.

2. Arterijski pritisak i srčana frekvecnija su mereni svakoga jutra neposredno pre uzimanja uzorka krvi za određivanje kateholamina

3. Vrednosti kateholamina iz periferne venske krvi su praćene I, III i VII dana. Protokol za uzimanje krvi za kateholamine je opisan u prethodnom radu.²⁸

4. U toku prve nedelje lečenja bolesnici su popunjavali Bortnerov upitnik za samoprocenjivanje ponašanja putem koga je kasnije procenjen tipa A, AB i B ličnosti.²¹

Svi navedeni podaci su statistički obradjeni. Koristili smo SPSS kompjuterski sistem za statističku obradu podataka: srednje vrednosti, standardnu devijaciju, standardnu grešku, X² test, T test.

REZULTATI

OPŠTI PODACI

Ispitano je 100 bolesnika, prosečne starosti $56,89 \pm 10,51$ godina. Muškaraca je bilo 72 i žena 28. Prosečna starost muškaraca je bila $55,2 \pm 10,7$, a žena $61,1 \pm 8,7$ godina.

Lokalizacija infarkta miokarda prema polu i ukupno prikazana je na tabeli br 1. Anteroseptalna lokalizacija je bila prisutna kod 25, anteriorna i lateralna kod 25, dijafragmalna kod 50 bolesnika; u daljoj podeli prednjih 50 i dijafragmálnih 50, tako da su obe lokalizacije bile podjednako zastupljene.

Tabela br. 1. Lokalizacija infarkta miokarda prema polu

	muškarci	žene	ukupno
AS AIM	17	8	25
D AIM	36	14	50
AL AIM	19	6	25
ukupno	72	28	100

TIP LIČNOSTI PO BORTNEROVU SKALI

Pripadnost bolesnika odredjenom tipu predstavljena je na tabeli br 2. (ukupno i prema polu): bilo je 78 bolesnika koji su pripadali tipu A ličnosti, 15 bolesnika koji su pripadali tipu AB, a 7 bolesnika je pripadalo tipu B ličnosti. Postoji značajna statistička razlika u pripadnosti tipu ličnosti bolesnika koji su lečeni od akutnog infarkta miokarda ($p < 0,001$). Daleko veći broj bolesnika pripada tipu A nego tipu B ili AB ličnosti.

Tabela br. 2. Zastupljenost tipa ličnosti po polu

	muškarci	žene	ukupno
tip A	60	18	78
tip B	5	2	7
tip AB	7	8	15
ukupno	72	28	100

Odnos tipa ličnosti prema lokalizaciji infarkta prikazan je na tabeli br 3. Tip ličnosti nije bio u odnosu sa lokalizacijom infarkta miokarda, odnosno obe lokalizacije infarkta miokarda su podjednako zastupljene u sva tri tipa ličnosti.

Tabela br. 3. Lokalizacija infarkta i tip ličnosti

	tip A	tip B	tip AB	ukupno
AS AIM	17	3	5	25
D AIM	42	3	5	50
AL AIM	19	1	5	25
ukupno	78	7	15	100

VREDNOSTI ADRENALINA

Vrednosti adrenalina su posmatrane u odnosu na lokalizaciju infarkta miokarda (tabela br 4) prvog, trećeg i sedmog dana akutnog infarkta miokarda. Nije bilo statističke značajnosti u vrednosti adrenalina u zavisnosti od lokalizacije infarkta. Lokalizacija infarkta miokarda nije uticala

Tabela br. 4 Koncentracija adrenalina u AIM po danima i lokalizacija AIM

	I dan		III dan		VII dan					
	A	SD	SE	A	SD	SE	A	SD	SE	br
AS AIM	87.0±30.6	6.1		65.4±24.4	4.9		40.6±19.1	3.8		25
D AIM	89.0±25.1	3.5		69.7±20.4	2.9		44.6±20.0	2.8		50
AL AIM	83.7±20.6	4.1		67.5±17.5	3.5		50.7±15.3	3.1		25
ukupno	87.2±25.4	2.5		68.1±20.7	2.1		45.2±18.9	1.9		100

na visinu adrenalina prvog, trećeg i sedmog dana od akutnog infarkta miokarda ($p>0,05$). Vrednost adrenalina je bila najviša prvog dana infarkta, a zatim se postepeno smanjivala do sedmog dana, a lokalizacija infarkta miokarda nije uticala na razlike u vrednostima adrenalina u zavisnosti od toga da li se radilo o diafragmalnom, anterirnom ili anteroseptalnom infarktu.

Posmatranjem vrednosti adrenalina sa tipom ličnosti dobili smo sledeće rezultate: vrednosti adrenalina u odnosu na tip ličnosti prikazan je na tabeli br 5. po danima, prvog, trećeg i sedmog dana

pg/ml. Dobijena je visoko značajna razlika u vrednostima adrenalina izmedju pojedinih grupa. Slični rezultati su dobijeni i poslednjeg dana posmatranja: vrednost adrenalina je sada niža u svakoj pojedinačnoj grupi u odnosu na vrednosti prvog i trećeg dana, ali i dalje postoji značajna razlika izmedju grupa. Najviše vrednosti adrenalina su zabeležene kod bolesnika tip A $49,34\pm18,06$ pg/ml: dok su najniže kod bolesnika tip B $20,42\pm10,3$ pg/ml. Grupa bolesnika koja pripada tipu AB ima $34,9\pm12,69$ pg/ml adrenalina sedmog dana. I ovde je dobijena statistička značajnost u razlici izmedju grupa ($p<0,01$).

Tabela br. 5 Koncentracija adrenalina u AIM po danima i tip ličnosti

	I dan		III dan		VII dan					
	A	SD	SE	A	SD	SE	A	SD	SE	br
tip A	94.8±22.7	2.6		76.4±17.3	2.0		49.3±18.1	2.0		78
tip B	49.1±14.0	5.3		34.1±14.0	5.3		20.4±10.3	3.9		7
tip AB	65.0±8.8	2.3		50.0±11.0	2.8		34.9±12.7	3.3		15
ukupno	87.2±25.4	2.5		68.1±20.7	2.1		45.2±18.9	1.9		100

Tabela br. 6 Odnos vrednosti adrenalina i poremećaja ritma po danima

	I dan		III dan		VII dan					
	A	SD	SE	A	SD	SE	A	SD	SE	br
bez	83.6±24.6	3.1		65.4±20.7	2.6		42.9±18.2	2.3		64
VT, VF	90.0±26.4	7.9		72.8±20.3	6.1		49.1±19.3	5.8		11
VES	97.4±27.9	6.2		73.3±21.9	4.9		46.8±19.8	4.4		20
SVES	85.6±17.3	7.7		70.2±17.0	7.6		58.2±21.7	9.7		5
ukupno	87.2±25.4	2.5		68.1±20.7	2.1		45.2±18.7	1.9		100

infarkta. Prvog dana vrednosti adrenalina su najviše. Tip A ima $94,8\pm22,6$ pg/ml. Tip B ima $49,1\pm14,0$ pg/ml. Tip AB ima $65,0\pm8,8$ pg/ml. Razlike u vrednostima adrenalina izmedju grupa su statistički značajne ($p<0,01$). Najviše vrednosti su zabeležene kod tipa A ličnosti, znatno niže kod tipa AB, a najniže kod tipa B. Trećeg dana vrednosti adrenalina su niže nego prvog u svakoj grupi u odnosu na prvi dan. Međutim razlike izmedju pojedinih grupa su i ovde statistički značajne: tip A ima adrenalin $74,6\pm17,3$ pg/ml, tipAB $50,0\pm11,0$ pg/ml, a tip B $34,1\pm14,0$

Posebno smo posmatrali vrednosti adrenalina u zavisnosti od poremećaja ritma: vrednost adrenalina prvog dana akutnog infarkta miokarda kod bolesnika bez poremećaja ritma je data u tabeli br 6. Nismo dobili statistički značajnu razliku u vrednostima adrenalina kod grupe bolesnika koji nisu imali poremećaje ritma, grupe bolesnika koji su imali VT i VF, grupe bolesnika sa VES i grupe bolesnika sa supraventrikularnim poremećajima ritma. Adrenalin nije bio značajno viši ni u jednoj od ovih posmatranih grupa. Slične rezultate smo

dobili posmatrajući vrednosti adrenalina trećeg dana u navedenim grupama (grupa bez poremećaja ritma, grupa sa VF i VT, grupa sa VES i grupa sa SVES), kao i sedmog dana AIM. Nijedna od navedenih grupa nije imala statistički značajno više vrednosti adrenalina.

VREDNOSTI NORADRENALINA

Noradrenalin je posmatran u odnosu na lokalizaciju akutnog infarkta miokarda. Nije dobijena statistički značajna razlika u vrednostima noradrenalina u pomenutim lokalizacijama infarkta miokarda prvog, trećeg i sedmog dana (tabela br 7). Lokalizacija infarkta miokarda nije uticala na vrednosti noradrenalina kod posmatranih bolesnika, prvog, trećeg i sedmog dana akutnog infarkta miokarda.

Tabela br. 7 Odnos vrednosti noradrenalina i lokalizacije AIM

	I dan		III dan		VII dan					
	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	br
AS AIM	848.1±231.8	46.4	713.0±213.9	42.7	560.4±191.5	38.3	25			
D AIM	897.6±193.8	27.4	741.1±159.7	22.6	558.2±186.7	26.4	50			
AL AIM	850.4±170.4	34.1	730.9±168.1	34.3	629.2±190.8	38.3	25			
ukupno	873.4±198.1	19.8	731.5±175.3	17.6	576.5±189.5	19.9	100			

Posmatranjem vrednosti noradrenalina u zavisnosti od tipa ličnosti dobili smo veoma interesantne podatke. Prvog dana akutnog infarkta miokarda vrednosti noradrenalina su bile značajno veće kod bolesnika koji su pripadali tipu A po Bortnerovoj skali, nego kod bolesnika koji su pripadali tipu B ili tipu AB. Statistička značajnost je bila visokog stepena sa $p < 0,01$. Tip A je imao 929,5 pg/ml, tip B 585,0 pg/ml, a tip AB 716,4 pg/ml. Slične podatke smo dobili posmatrajući vrednosti noradrenalina trećeg i sedmog dana akutnog infarkta miokarda (tabela br 8). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima noradrenalina zavisno od tipa ličnosti. Najviše vrednosti noradrenalina imaju bolesnici koji pripadaju tipu A, značajno manje oni koji pripadaju tipu AB, a najniže bolesnici koji su tip B. ($p < 0,05$).

Tabela br. 8 Noradrenalin i tip ličnosti

	I dan		III dan		VII dan					
	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	br
tip A	929.5±169.1	19.1	776.6±148.8	16.9	609.7±185.5	20.9	77			
tip B	585.0±135.3	51.1	469.6±127.2	48.1	363.0±126.7	47.9	7			
tip AB	716.4±163.9	42.2	622.6±172.9	44.7	503.5±152.2	39.3	15			
ukupno	873.4±198.1	19.8	731.5±175.3	17.6	576.5±189.5	18.9	99			

Vrednosti noradrenalina su posmatrane u odnosu na poremećaje ritma. Medutim slično kao sa adrenalinom, ni ovde nije dobijena razlika u vrednostima noradrenalina po danima u odnosu na prisustvo odnosno odsustvo poremećaja ritma. Bolesnici koji su bili bez poremećaja ritma nisu imali statistički značajnu razliku u vrednostima noradrenalina u poređenju sa bolesnicima koji su imali VF i VT, kao i sa bolesnicima koji su imali VES, odnosno supraventrikularne poremećaje ritma. Prvog dana vrednosti noradrenalina po grupama (grupa bez poremećaja ritma, grupa sa VT i VF, grupa sa VES i grupa sa SVES) su prikazane na tabeli br 9.

Medutim kada smo posmatrali adrenalin u grupi bolesnika sa ventrikularnim poremećajima ritma (VT, VF, VES) u odnosu na grupu bolesnika bez poremećaja ritma, dobili smo sledeće rezultate:

Grupa sa poremećajem ritma je prvog dana (tabela br 10) imala $94,74\pm27,12$, dok je grupa bez poremećaja ritma imala adrenalin $83,59\pm24,57$. Trećeg dana grupa sa poremećajima ritma je imala $73,1\pm20,9$ pg/ml, a bez poremećaja ritma $47,64\pm19,3$ pg/ml adrenalina. Sedmog dana su rezultati sledeći: Grupa sa poremećajima ritma je imala $47,6\pm3,4$ pg/ml, a grupa bez poremećaja ritma $42,9\pm18,1$ pg/ml adrenalina. Kao što se vidi grupa sa poremećajima ritma ima više vrednosti adrenalina u odnosu na grupu bez poremećaja ritma, sva tri posmatrana dana. Medutim iako jasna, ova razlika je statistički značajna samo prvog dana ($p < 0,05$), dok trećeg i sedmog dana nije dobijena statistička značajnost.

Slični rezultati su dobijeni posmatranjem noradrenalina u grupi bolesnika bez poremećaja

Tabela br. 9 Odnos vrednosti noradrenalina i poremećaja ritma

	I dan		III dan		VII dan					
	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	br
bez	848.4±188.7	23.6	714.2±177.7	22.4	555.6±189.8	23.7	64			
VT, VF	910.7±161.8	48.8	755.0±154.5	46.6	577.7±159.2	48.0	11			
VES	947.8±212.1	47.4	784.2±164.1	36.7	631.9±204.1	45.6	20			
SVES	814.8±292.1	130	687.8±231.2	100	619.2±187.7	83.9	5			
ukupno	873.4±198.1	19.00	731.5±175.3	17.6	576.5±189.5	18.9	100			

Tabela br. 10 Odnos vrednosti adrenalina i poremećaja ritma

	I dan		III dan		VII dan					
	A	SD	SE	A	SD	SE	A	SD	SE	br
bez	83.6±24.5	24.5	65.5±20.6	20.6	42.9±18.1	2.2	64			
sa	94.7±27.1	27.1	73.1±20.9	20.9	47.6±19.3	3.4	3			

ritma i u grupi bolesnika sa ventrikularnim poremećajima ritma (VF, VT i VES).

Vrednosti noradrenalina po grupama su prikazane na tabeli br 11. prvog, trećeg i sedmog dana. Prvog dana grupa sa poremećajima ritma ima 934.6 ± 133.8 pg/ml noradrenalina, a bez poremećaja ritma 848.4 ± 188 pg/ml. Trećeg dana 773.8 ± 158.7 pg/ml grupa sa, a 714.2 ± 177.7 grupa bolesnika bez poremećaja ritma. Sedmog dana 812.7 ± 188.5 grupa sa, a 555.6 ± 189.8 grupa bez poremećaja ritma.

очекivano. Moguće je očekivati više vrednosti kateholamina kod prostranog, velikog infarkta, sa smanjenom funkcijom komore, što u našem radu nismo posmatrali. Moguće je da anteriorni ili anteroseptalni infarkt miokarda daje veće vrednosti kateholamina, ali pre svega u zavisnosti od prostranstva infarkta miokarda, što nije bio predmet našeg istraživanja. Rezultati koje smo dobili, da je visina kateholamina bila slična sva tri posmatrana dana kod grupe koja je pripadala tipu A i grupu bolesnika tipa B bez obzira na lokalizaciju infarkta

Tabela br. 11 Odnos vrednosti noradrenalina i poremećaja ritma

	I dan		III dan		VII dan					
	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	NOR	SD	SE	br
bez	848.4±188.8	23.5	714.2±177.7	22.4	555.6±189.8	23.7	63			
sa	934.6±193.8	34.8	773.8±158.7	28.5	612.7±188.5	33.8	31			

Kao što se vidi i u vrednostima noradrenalina postoje jasne razlike izmedju grupe sa i bez poremećaja ritma, međutim statistička značajnost je dobijena samo prvog dana kada su vrednosti noradrenalina najviše.

miokarda je u skladu sa podacima iz literature.

Medjutim, tip ličnosti je veoma mnogo uticao na visinu kateholamina, adrenalina i noradrenalina, sva tri posmatrana dana. Kod tipa A ličnosti vrednosti kateholamina su bile statistički značajno veće, u odnosu na grupu bolesnika koji su pripadali tipu B po Bortnerovoj skali, odnosno tipu AB. Ovi podaci odgovaraju podacima iz literature, prema kojima, u svim tipovima stresne situacije, kojoj pripada i akutni infarkt miokarda, osobe tipa A ličnosti imaju značajno više vrednosti kateholamina u krvi od osoba tipa B ličnosti, zbog izraženije simpatičke aktivnosti.

U ovom podatku treba tražiti i objašnjenje većeg broja aritmija koje se javljaju kod ove grupe bolesnika. Naši rezultati, da grupa bolesnika sa poremećajima ritma ima i veće vrednosti kateholamina sva tri posmatrana dana je još jedna potvrda ove

DISKUSIJA

Kao izraz simpatičke aktivnosti koja je povećana u stresu, odnosno u akutnom infarktu miokarda koji predstavlja primer stresne situacije, posmatrane su vrednosti kateholamina u perifernoj krvi u zavisnosti od pripadnosti određenom tipu ličnosti, tipu A i tipu B. Rezultate koje smo dobili bili su veoma interesantni i u skladu sa podacima iz literature.

Lokalizacija infarkta miokarda nije uticala na visinu adrenalina i noradrenalina, što je I

prepostavke. Razlika u vrednostima kateholamina izmedju grupe sa i bez poremećaja ventrikualrnog ritma je najveća prvog dana ($p < 0,05$), a zatim se smanjuje trećeg i sedmog dana, ali je i dalje prisutna (mada nije više statistički značajna).

Sličan rad nismo našli u nama dostupnoj literaturi. Bolesnici koji boluju od koronarne arterijske bolesti pri mentalnom stresu imaju skok kateholamina, više vrednosti arterijskog pritiska i pulsa i veće vrednosti trombocitne agregacije nego kontrolna grupa.^{22,23,24,25} Ove promene su izražene 10 minuta posle stresa, a zatim postepeno padaju na prethodnu početnu vrednost. Kod kontrolne grupe promene su u istom smeru, ali su daleko manje izražene. Naročito su vrednosti trombocitne agregacije različite izmedju kontrolne i grupe bolesnika sa koronarnom bolešću. Zaključak autora je da povećana trombocitna agregacija, izražena kod bolesnika sa koronarnom bolešću u stresnim situacijama, ima značaj u daljem napredovanju aterosklerotičnog procesa.²⁵

Interesantan je rad Jern-a i saradnika koji posebno posmatraju prolaznu policitemiju koja nastaje za vreme mentalnog stresa a različito je ispoljena u zavisnosti od tipa ličnosti.²⁷ Mentalni stres je predstavljen matematičkim zadatkom. Autori nalaze značajno veće vrednosti hematokrita i hemoglobina u grupi osoba koje pripadaju tipu A u odnosu na one iz grupe B, pre testa kada su hemodinamski parametri (arterijski pritisak, srčana frekvencija) i kateholamini jednaki u obe grupe. Autor zaključuje da je laka hemokoncentracija stalna nalaz kod osoba tipa A ponašanja što izostaje kod osoba tipa B. Povećanje hematokrita kod osoba tipa A može biti dodatni faktor u nastanku i napredovanju aterosklerotičnog procesa, odnosno koronarne bolesti.

Podatak koji smo dobili u studiji, da su vrednosti kateholamina kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda povišene sva tri dana, a značajno više u grupi bolesnika tipa ponašanja A u odnosu na grupu B, su u skladu sa podacima iz literature.

Van Doornen i saradnici su posmatrali nivo adrenalina i holesterola kod dve grupe zdravih ispitanika: osobe tipa ponašanja A i B.²⁶ Osobe koje pripadaju tipu ponašanja A su imale u toku mentalnog stresa značajno veće vrednosti kateholamina i holesterola. Objašnjenje autora je da istovremeno povećanje kateholamina i holesterola može da dovede do lipolize triglicerida iz masnog tkiva sa mobilizacijom slobodnih masnih kiselina. Lipoliza je normalan proces u toku mišićnog rada. U toku stresa nema mišićnog rada, pa povećana, nepotrebna količina slobodnih masnih kiselina, u ovakvim okolnostima će biti transportovana u LDL lipoproteine u jetri. Iako oba kateholamina, adrenalin i noradrenalin imaju uticaja, izgleda da je veći značaj drugog.²⁶

Podaci koji su izneseni mogu da objasne češće poremećaje ritma kod bolesnika tipa A ličnosti, koje smo dobili u našoj studiji. Poznato je da povećane vrednosti noradrenalina u perifernoj krvi uz slobodne masne kiseline koje su u akutnom stresu povećane, imaju aritmogeno dejstvo, direktno se optužuju za nastanak aritmija u akutnom infarktu miokarda. Sličan podatak je dobila Z. Vasiljević 1986. godine.¹⁸ Posmatrajući grupu bolesnika sa nestabilnom anginom pektoris u toku bola, veći nivo kateholamina je bio udružen sa većom incidencijom aritmija.

Podaci koje smo dobili da su češći bolesnici sa tipom ličnosti A koji se leče od akutnog infarkta, su u skladu sa podacima u literaturi. Tip ličnosti A češće oboljeva od koronarne bolesti. Niz epidemioloških studija je dalo slične rezultate. Međutim ima i suprotnih podataka.

ZAKLJUČAK

1. Nivo kateholamina u akutnom infarktu miokarda je statistički značajno viši kod bolesnika koji pripadaju tipu A u odnosu na bolesnike tipa B.
2. Ventrikularne aritmije u akutnom infarktu miokarda su udružene sa višim vrednostima kateholamina i statistički značajno više se nalaze kod bolesnika sa tipom ličnosti A.

LITERATURA

1. ESC Guidelines Desk Reference , Section 1 . Prevention of Cardiovascular disease, 2010
2. Ž. Branković: Odnos tipa ličnosti sa vrednostima kateholamina i poremećajima ritma kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda; rad uže specijalizacije iz kardiologije, 1994, Beograd
3. Milenković S. : Psihička struktura tzv koronarne ličnosti, u knjizi Psihosomatske bolesti kardiovaskularnog sistema u izdanju Zavoda za udžbenike I nastavna sredstva, Priština, 1986. 77-82.
4. Tavazzi L., Shabetai R. et Dimsdale J.: Mental stress as a trigger of cardiovascular events-introduction. Circulation, 1991, 83,111-112.
5. Jenkins C.: Psychosocial and behavioral factors in : Kaplan N.M. and Stamler J.: Prevention of Coronary Heart Disease: Practical management of the Risk Factors: Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1983,99.
6. Regland D and Brand R.: Type A behavior and mortality from coronary heart disease; N Engl J Med, 1988,318, 65-69

7. Keys A.: Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970, 41 suppl 1, 11-1211
8. Rosenman R. N., Friedman M. Straus R: A predictive study of coronary heart disease. The Western Collaborative Group Study. JAMA, 189:15, 1964
9. Manuck S., Kaplan J., Matthevs K. : Behavioral antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis. Atherosclerosis 1986, 6, 2-14.
10. Karasek R, Russell S., Theorell T. : Physiology of stress and regeneration in job related cardiovascular illness. J. Human Stress, 1982, 8, 29-42.
11. Kaplan et all: Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis , Circulation, 1991, suppl VI, 84,6, VI 23-VI-32
12. Friedman et all: Alteration of type A behavior and its effects on cardiac recurrences in post-myocardial infarction patients summary of results of the Recurrent coronary prevention project. Am Heart J 1986, 112, 653-655
13. Davidson D. M. : Cardiovascular disease and occupation . Cardiovascular Rev rep 5:503, 1984
14. Reed D. M. et all: Occupation strain and the incidence of coronary heart disease .Am J Epidemiol 1989, 129: 495
15. Levy D et all: Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. Am J Cardiol. 59: 956, 1987.
16. Siegel W. et all: Clinical correlates and prognostic significance of type A behavior and silent myocardial ischemia on the treadmill. Am J cardiol, 1989, 64, 1280-1283
17. Mark D. et all: Exercise ST deviation on the tredmill: longterm prognosis, JACC, 1989,24, 125.
18. Vasiljević Z. : Uloga spazma u nestabilnoj angina pectoris, doktorska teza, 1986, Beograd
19. Yusuf S. et all.: reduction in infarction size, arrhythmia and chest pain by early intravenous betablockers in suspected acute myocardial infarction, 1983, 17, 40-47.
20. Lown B.: Sudden cardiac death : the major challenge confronting contemporary cardiology. Am J Cardiol, 1979, 43: 313-328
21. Bortner R. W. : A short rating scale as a potential measure of pattern behavior. J D J Shron Dis 1969, 22:87-92
22. Holmes D. : An alternative prospective concerning the differential psychophysiological responsivity of persons with type A and type B behavior pattern. J Res Pers 1983, 17, 40-47.
23. Krantz D, Manock S.: Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. Psychol bull 1984, 96, 435-464
24. Friedman M. et all: Excretion of catecholamine, 17-ketosteroids, 17-hydroxy-corticoids and 5-hydroxy-indol in men exhibiting a particular behavior pattern (a) associated with high incidence of clinical coronary artery disease. J Clin Invest 1960, 39, 758-76419.
25. Manuck S et all: Behavioral correlates of individual differences in blood pressure reactivity. J psychosom Res 1979, 23, 281-288
26. Van Doornen L et all: The relation of type A behavior and vital exhaustion reactions to real life stress. J Psychosomatic Research 1989, 38, 715-725
27. Jern S. et all.: Polycitemia of stress in subjects with type A and type B behavior patients . J Psychosomatic Research, 1991, 25, 91-98



Marija Zdravković ^{1,2}, Mirjana Krotin ^{1,2}

¹Kliničko-bolnički centar „Bežanijska Kosa“, Beograd, Srbija
²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Rad poslat: decembra 2010
Revizija uradjena: januara 2010
Rad prihvaćen: januara 2010

EHOKARDIOGRAFSKI ASPEKTI ATLETSKOG SRCA – KLINIČKE DILEME

ABSTRACT

Morphological changes on heart muscle represent physiological adaptation in order to increase heart capacity and ability of cardiovascular system overall in intensive physical training. Echocardiography analysis of athlete heart is specific and it is very important to know physiological variations in cardiac dimensions of athlete heart to prevent misdiagnosis of potentially lethal pathological conditions. Adaptational models are quite different in various modes of the physical training. Intensity of the physical training, however, is in direct correlation to heart dimensions obtained by echocardiography. New echocardiographic techniques can give more information about regional cardiac systolic as well as diastolic function.

Key words: echocardiography, athletes, heart, sports

UVOD

Fizička aktivnost se smatra osnovnim postulatom zdravog stila života, a sportisti najzdravijim segmentom društva. Hipokrat je u svojim delima takođe isticao značaj fizičkog treninga, ali je i prvi izrazio svoje mišljenje da previše intenzivan fizički trening može biti štetan za "srce i ostale organe".⁽¹⁾ Pod pojmom atletskog – sportskog srca podrazumeava se benigno uvećanje mase srčanog mišića, sa specifičnim morfološkim i cirkulatornim promenama koje nastaju kao posledica adaptacije na povišen nivo fizičkog treninga, a prvi ga je uveo Henschen još 1899. godine.^(2,3)

Morfološke promene na srčanom mišiću sportiste predstavljaju fiziološku adaptaciju u cilju povećanja mogućnosti srca i celog kardiovaskularnog sistema za zadovoljenjem povećanih potreba u stanju povećanog volumena i perifernog otpora, a sve u okviru povećanog obima fizičkog napora u toku treninga.⁽⁴⁾ Krajnji cilj predstavlja povećanje minutnog volumena u ekstremnim fizičkim potrebama perifernih skeletnih mišića.

EHOKARDIOGRAFSKA ANALIZA SRCA SPORTISTE

Ehokardiografska analiza srca sportiste ima svoje osobenosti, te je važno znati ehokardiografske fiziološke varijacije dimenzija srčanih struktura, da bi se obezbedila pravilna diferencijacija patoloških i fizioloških promena.⁽⁵⁾ Modeli adaptacije kardio-

vaskularnog sistema se razlikuju u zavisnosti od vrste fizičkog treninga.⁽⁶⁾ Po fiziologiji uključivanja kardiovaskularnog sistema svi sportovi se dele na sportove izdržljivosti (dinamički, aerobni odnosno izotonički) i sportove snage (takođe se nazivaju i statičkim, izometričnim, sportovima snage, odnosno anaerobnim sportovima a vrsta sporta značajno utiče na funkcionalno-morfološke promene na srčanom mišiću.⁽⁵⁻⁸⁾

Intenzitet nivoa fizičkog treninga je u direktnoj korelaciji sa ehokardiografski verifikovanim promenama u dimenzijama srčanih šupljina. U grupi atletičara - trkača muškog pola pokazano je da dužina trkačke staze korelira sa enddijastolnom dimenzijom leve komore (EDDLK), masom LK i dimenzijama leve pretkomore.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Znaci dilatacije desne komore vidjeni su samo kod maratonaca, što govori da desna komora dobija svoje puno angažovanje samo u dugotrajnom intenzivnom anaerobnom treningu.^(11,12) Nasuprot dimenzijama srčanih šupljina, intenzitet i kontinuitet fizičkog treninga kod maratonaca nije bitno uticao na debeljinu zidova leve komore.⁽¹³⁾

EHOKARDIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE REMODELOVANJA LEVE KOMORE KOD AKTIVNIH SPORTISTA

Postoji više značajnih studija u kojima su ispitivane morfološke promene leve komore kod visoko utreniranih sportista, koje su najvećim delom ehokardiografske, a nekoliko novijih se bave proce-

nom leve komore NMR-om.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Iako je fiziološko remodelovanje leve komore neophodan uslov za optimalniji fizički rad u napornom treningu, promene se uočavaju u 50% sportista i najčešće se ogledaju u dilataciji srčanih komora uz očuvanu sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore.^(8-10,16)

Značajno uvećanje leve komore sa njenom dilatacijom i EDDLK dijametrom jednakim ili većim od 60 mm javlja se u oko 15 % aktivnih sportista.^(8,9) Ova dilatacija leve komore može biti praćena i povećanjem debljine zidova od 13-15mm.^(17,18) Remodelovanje leve komore i povećanje mase srčanog mišića je dinamičan proces, uzrokovani svakodnevnim napornim fizičkim treningom, te se i sa smanjenjem niva ili prekidom treninga smanjuju i povlače, što je posebno karakteristično za sportove izdržljivosti.⁽¹⁹⁻²¹⁾ U poredjenju sa opštom populacijom istih godina i pola, prosečne dimenzije debljine zidova i domenzija leve komore kod aktivnih sportista su veće aproksimativno za 10-20%.^(12,15) Ove vrednosti, iako povišene, kod najvećeg broja sportista ostaju u prihvatljivim fiziološkim granicama.⁽²²⁾ Koncentrična hipertrofija zidova leve komore je značajno češća od ekstrentričnog tipa hipertrofije. Hoogsteen i saradnici navode da se kod 65% registruje koncentrično remodelovanje leve komore, a ekscentrično remodelovanje - samo u 7% ispitanika.⁽²³⁾

Vrsta sporta i specifični modaliteti fizičkog treninga mogu bitno uticati na tip i izraženost uvećanja mase leve komore.^(11,24) Najveće povećanje mase leve komore zapaženo je kod veslača, učesnika u brzom hodanju na skijama, biciklista i plivača (9,10,12). Paradoksalna su saznanja o sportovima koji traže ultra izdržljivost (kao što je triatlon), gde su verifikovane manje izražene promene u remodelovanju srčanog mišića nego u sportovima izdržljivosti, ali relativno manjeg intenziteta, mada na njih treba gledati sa kritičkim osvrtom s obzirom na još uvek male serije ispitanika.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Takodje postoje i nedoumice o uticaju na hipertrofiju leve komore sportova koji podrazumevaju isključivo treninge snage. Kod ovih sportista se sreće blaga hipertrofija zidova leve komore, koja je doduše često u disproporciji sa dimnezijama leve komore, a njene absolutne vrednosti nekorigovane na površinu tela BSA su obično u fiziološkim granicama (debljina zidova jednaka ili manja od 12 mm).⁽²⁹⁻³¹⁾

Pri razmatranju dimenzija morfoloških promena na srčanom mišiću treba imati u vidu i uticaj ukupne telesne površine – BSA.⁽³²⁻³⁴⁾ Pravilo je da viši sportisti, posebno muškog pola, imaju veće absolutne dimenzije srčanih šupljina i debljine zidova. Uticaj demografske pripadnosti, pola i sredine na morfologiju miokarda sportista je već duže vreme

kontroverzno pitanje.⁽³⁵⁾ Multivarijantna analiza je pokazala da kod zdravih sportista, bez urodjenog srčanog oboljenja, čak 75% varijabiliteta u veličini leve komore čine negenetski faktori, pre svega BSA odnosno veličina tela, a zatim vrsta sporta, starosna dob i pol. Ostalih 25 % je još uvek nerazjašnjeno, a smatra se da samo jedan mali deo pripada genetskim faktorima.^(10,35) Nije dokazana povezanost rezultata na sportskom takmičenju i morfoloških promena na srčanom mišiću.

Na celularnom nivou je nedavno potvrđena povezanost stepena remodelovanja leve komore i polimorfizma gena za angiotenzinogen (AGT M/T) odnosno gena za angiotekonvertirajući enzim I/D (ACE I/D).^(28,36) Angiotenzinski sistem igra veliku ulogu u remodelovanju srčanog mišića, što je pokazano i na eksperimentalnim studijama sa miševima. Poseban tip miševa sa genetskom mutacijom i predispozicijom za razvoj srčane insuficijencije na terenu simpatičke hiperaktivnosti (mutacija sa nedostatkom receptora alpha(2A)/alpha(2C) ARKO), u stanjima redovnog fizičkog treninga značajno odlaže vreme ispoljavanja srčane insuficijencije.⁽³⁷⁻³⁹⁾

Remodelovanje leve pretkomore je dodatna fiziološka adaptacija srčanog mišića na intenzivan fizički trening, najčešće u sportovima koji su kombinacija i izdržljivosti i snage (kao što su na primer biciklizam ili veslanje). Patofiziološki se objašnjava uticajem dilatirane leve komore na overload leve pretkomore odnosno opterećenje volumenom.⁽⁴⁰⁾

Kako leva pretkomora ima vrlo malo mišićnih vlakana u svojim zidovima, ona lako dilatira. Dilatacija leve pretkomore iznad fiziološkog limita (40 mm) se sreće kod svakog petog sportista (u 20 % slučajeva), a iznad 45 mm kod svakog dvadesetog sportista (u 2% slučaja).⁽⁴⁰⁾ Uvećanje leve pretkomore kod sportista se smatra benignim hemodinamskim fenomenom, delimično i zbog toga što je dugotrajno praćenje sportista pokazalo da se vrlo retko povezano sa pojmom atrijalne fibrilacije (manje od 1% sportista).^(41,42)

Takodje dilatacija leve pretkomore nije predisponeirajući faktor ni za razvoj supraventrikularnih poremećaja srčanog ritma, jer je pokazano da se oni sa istom učestalošću javljaju i kod sportista kod kojih nema dilatacije leve pretkomore.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Kod sportista muškog pola za gornju vrednost dimenzija leve pretkomore navodi se 50 mm, a za žene 45 mm.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ Makismalna kiseonična potrošnja pokazuje direktnu korelaciju sa dimenzijama leve pretkomore, ali i sa sa E i A talasom kao i volumenom leve pretkomore. Kako su dimenzije leve pretkomore izvedena funkcija pritisaka punjenja, može se zaključiti da postoji direktna povezanost pritisaka punjenja leve

komore i kiseonične potrošnje.⁽⁴⁶⁾

Pojedini sportovi izazivaju specifične promene na srčanom mišiću koje su vezane isključivo za vrstu sporta. Takav je slučaj sa postojanjem perzistentnim foramen ovale, čija se učestalost kod ronilaca povećava sa godinama ronjenja.⁽⁴⁷⁾ Vrsta sporta utiče na različite ehokardiografske parametre leve komore. Masa leve komore je značajno niža kod maratonaca u poredjenju sa biciklistima i triatloncima, iako se ni u kom slučaju ne bi moglo reći da je intenzitet treninga maratonaca niži u poredjenju sa ovim dvema kategorijama. Biciklisti imaju veći indeks EDDLK/BSA (enddijastolna dimenzija leve komore/ površina tela) u poredjenju i sa maratoncima i triatloncima, iako je sistolni zidni stres značajno viši u grupi maratonaca u poredjenju sa triatloncima.^(12,23)

Savremeni stavovi nalažu detaljnu kardiovaskularnu procenu svih osoba starijih od 45 godina ukoliko žele da se bave intenzivnim fizičkim treningom. To je jedini način da se izbegnu neželjeni kardiovaskularni dogadjaji, od kojih je najteži napršna srčana smrt. Prospektivne studije praćenja osoba starijih od 60 godina života su pokazale da kod osoba kod kojih je prethodnim kardiološkim ispitivanjima isključeno postojanje kardiovaskularnog oboljenja – koronarne bolesti, srčane slabosti i značajnih poremećaja srčanog ritma, ne postoji značajno povećana učestalost aritmija tokom treninga.⁽⁴⁸⁾ Kod vrhunskih sportista starijih od 45 godina pojedini centri predlažu stres ehokardiografski test kao zamenu za ergotest, u cilju povećanja senzitivnosti otkrivanja koro-

narne bolesti, s obzirom da se radi o ekstremno visokim potrebama za kiseonikom u velikim naporima.^(49,50)

Nove ehokardiografske tehnike, tkivni dopler, strain i strain rate daju nove informacije o regionalnoj sistolnoj i dijastolnoj funkciji leve komore i mogućnost ranog otkrivanja ehokardiografskih manifestacija koronarne bolesti, mio-karditisa i hiperstrofične kardiomiopatije.⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾ Međutim, i pored svih novih tehnika, detaljna i sistematična ehokardiografska evaluacija standardnim tehnikama uz obavezan klinički pregled, detaljnu i ciljanu anamnezu, kao i sistematsko ehokardiografsko praćenje sportiste sa graničnim „borderline“ ehokardiografskim nalazom ostaju zlatni standard ehokardiografske evaluacije sportista.

ZAKLJUČAK

Pod pojmom atletskog – sportskog srca podrazumeva se benigno uvećanje mase srčnog mišića, sa specifičnim morfološkim i cirkulatornim promenama koje nastaju kao posledica adaptacije na povišen nivo fizičkog treninga. Ehokardiografski pregled je lako dostupna, neinvazivna metoda, koja bi, iako još uvek nije ušla u zvanične evropske i američke preporuke, trebalo da bude sastavni deo kardiološke evaluacije sportiste. Ovakav pristup bi značajno smanjio incidencu naprasne srčane smrti. Verujemo da će istraživanja koje su u toku doprineti poboljšanju kvaliteta kardiovaskularnog skrininga sportista.

LITERATURA

1. Maron BJ. Sudden death in young athletes: lessons from the Hank Gathers affair. *N Engl J Med.* 1993; 329: 55–57.
2. Henschel S. Skilanglauf und skiwettkauf: eine medizinische sportstudie. *Mitt Med Klin Upsala (Jena).* 1899;2:15–18.
3. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew CA, Strong WB, Douglas PS, et al. American Heart Association statement for health professionals: cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. *Circulation.* 1996;94:850–856.
4. Rost R. The athlete's heart: historical perspective. In: Maron BJ, ed. *Cardiology Clinics, the Athlete's Heart.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1992:197–207.
5. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;91:1596–1601.
6. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med.* 1975;82: 521–524.
7. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM. The athletic heart syndrome. *N Engl J Med.* 1985;313:24–32.
8. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschak MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med.* 1991;324:295–301.
9. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo F, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med.* 1999;130:23–31.
10. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Spataro A, Caselli G. Athlete's heart in women: echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA.* 1996;276:211–215.
11. Longhurst JC, Kelly AR, Gonyea WJ, Mitchell JH. Chronic training with static and dynamic exercise: cardiovascular adaptation, and response to exercise. *Circ Res.* 1981;48(suppl I):I-172–I-178.
12. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, Van der Wall EE. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 1999;100:336–344.
13. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002;410: 1856–1863.
14. Milliken MC, Stray-Gundersen J, Peshock RM, Katz J, Mitchell JH. Left ventricular mass as determined by magnetic resonance imaging in male endurance athletes. *Am J Cardiol.* 1988;62: 301–305.
15. Fagard R, Aubert A, Lysens R, Staessen J, Vanhees L, Amery A. Noninvasive assessment of seasonal variations in cardiac structure and function in cyclists. *Circulation.* 1983;67:896–901.
16. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firooz S, Elliott PM, McKenna WJ, et al. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1431–1436.

17. Douglas PS, O'Toole ML, Katz SE, Ginsburg GS, Hiller WD, Laird RH. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Am J Cardiol.* 1997;80: 1384–1388.
18. Abernethy WB, Choo JK, Hutter AM Jr. Echocardiographic characteristics of professional football players. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41: 280–284.
19. Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC. Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning. *Am J Cardiol.* 1978;42:52–56.
20. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J.* 1993;69:125–128.
21. Pelliccia A, Maron BJ, de Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation.* 2002;105:944–949.
22. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 190–203.
- Hoogsteen J
23. Hoogeveen A, Schaffers H, Wijn PF, van Hemel NM, van der Wall EE. Myocardial adaptation in different endurance sports: an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004; 20(1): 19–26.
24. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(6):855-61.
25. Pelliccia A, Spataro A, Caselli G, Maron BJ. Absence of left ventricular wall thickening in athletes participating in intense power training. *Am J Cardiol.* 1993;72:1048–54.
26. Hauser A, Dressendorfer RH, Vos M, Hashimoto T, Gordon S, Timmis GC. Symmetric cardiac enlargement in highly trained endurance athletes: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J.* 1985; 109:1038–1044.
27. Spirito P, Pelliccia A, Proschman MA, Granata M, Spataro A, Caselli G, Biffi A, Vecchio C, Maron BJ. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol.* 1994;74:802–6.
28. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 190–203.
29. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002; 287: 1308–20.
30. Cavallaro V, Petretta M, Betocchi S, Salvatore C, Morgano G, Bianchi V et al. Effects of sustained training on left ventricular structure and function in top level rowers. *Eur Heart J.* 1993;14:898–903.
31. Fagard R. Athlete's heart. *Heart.* 2003;89:1455–1461.
32. Naylor LH, George K, O'Driscoll G, et al. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. *Sports Med* 2008;38(1):69–90.
33. Zdravkovic M, Perunicic J, Krotin M, Ristic M, Vukomanovic V, Soldatovic I, et al. Echocardiographic study of early left ventricular remodeling in highly trained preadolescent footballers. *J Sci Med Sport.* 2010;13(6):602–6.
34. Popovic D, Ostojic MC, Petrovic M, Vujisic-Tesic B, Popovic B, Nedeljkovic I, et al. Assessment of the left ventricular chamber stiffness in athletes. *Echocardiography.* 2011;28(3):276-87.
35. Pelliccia A, Thompson PD. The genetics of left ventricular remodeling in competitive athletes. *J Cardiovasc Med.* 2006; 7: 267–270.
36. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation.* 1997; 96: 741–747.
37. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, Mattos KC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Eur J Appl Physiol.* 2009, 24: 1123-56.
38. Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT, Mattos KC, Irigoyen MC, Krieger EM, et al. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics.* 2007; 29(3): 246-52.
39. Medeiros A, Rolim NP, Oliveira RS, Rosa KT, Mattos KC, Casarini DE, et al. Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. *J Appl Physiol.* 2008; 104(1):103-9.
40. Pelliccia A, Maron BJ, DiPaolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al.. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:690–696.
41. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Galassi A, Fernando F, Biffi A, et al. Atrial fibrillation in elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998; 9(8 Suppl): S63-8.
42. Martin WH III, Coyle EF, Bloomfield SA, Ehsani AA. Effects of physical deconditioning after intense endurance training on left ventricular dimensions and stroke volume. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7: 982–989.
43. Spodick DH. Left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(11):2340.
44. Abinader EG. Competitive athletes and left atrial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(11):2340-1.
45. Maron BJ and Pelliccia A. The Heart of Trained Athletes: Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation.* 2006; 114:1633-4.
46. Kasikcioglu E, Oflaz H, Akhan H, Kayserilioglu A, Umman B, Bugra Z, et al. Left atrial geometric and functional remodeling in athletes. *Int J Sports Med.* 2006; 27(4):267-71.
47. Germonpre P, Hastir F, Dendale P, Marroni A, Nguyen AF, Balestra C. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol.* 2005; 95(7): 912-5.
48. La Gerche A, Connolly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart.* 2008; 94(7): 860-6.
49. Pigozzi F, Alabiso A, Parisi A, Di Salvo V, Di Luigi L, Iellamo F. Vigorous exercise training is not associated with prevalence of ventricular arrhythmias in elderly athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2004; 44(1): 92-7.
50. Rizzo M, Vono MC, Toncelli L, Pecagna P, Manetti P, Stefani L, Galanti G. The feasibility and usefulness of contrast exercise echocardiography for the assessment of left ventricular function in master athletes. *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6(1):24-30.
51. D'Ascanzi F, Cameli M, Zacà V, Lisi M, Santoro A, Causarano A, et al. Supernormal diastolic function and role of left atrial myocardial deformation analysis by 2D speckle tracking echocardiography in elite soccer players. *Echocardiography.* 2011;28(3):320-6.
52. D'Andrea A, Coccia R, Riegler L, Scarafìe R, Salerno G, Gravino R, et al. Left ventricular myocardial velocities and deformation indexes in top-level athletes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(12):1281-8.
53. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(11):1190-8.
54. D'Andrea A, Caso P, Bossone E, Scarafìe R, Riegler L, Di Salvo G, et al. Right ventricular myocardial involvement in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: an ultrasound speckle-tracking two-dimensional strain analysis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(6):492-500.
55. Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, et al. Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 ;22(7):803-9.



Željka Savić¹, Vladimir Vračarić¹, Ljiljana Hadnadjev¹,
Dragomir Damjanov¹, Zora Petrović¹,
Aleksandar Knežević², Tatjana Pešić¹,
Violeta Mihajlović¹, Tatjana Jocić¹, Olgica Latinović¹,
Tihomir Orlić¹, Nada Pekić¹, Žarko Krnetić¹

¹Klinički centar Vojvodine,
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Novi Sad
²Urgentni centar Vojvodine, Novi Sad

Rad poslat: januara 2011
Revizija uradjena: januara 2011
Rad prihvaćen: februara 2011

PROGUTANI METAK - PRIKAZ SLUČAJA

ABSTRACT

Foreign bodies in the human body are not common, but they are of interest and significance. They can be swallowed, placed in a body cavity, or deposited into the body through the trauma injuries. Bullet injuries are a common cause of traumatic foreign bodies due. The diagnosis of ingested foreign bodies is established by history, physical examination, plain abdominal radiographs, ultrasonography (USG), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen and endoscopy. We report a case of a patient, who has swallowed a smallbore bullet, for a bet, which was initially covered up while taking a history and partly hampered proper diagnosis, with the possibility of consecutive development of potential complications. Fortunately, patient eliminated the bullet *per vias naturalis*. Although there are cases of wandering bullets in the body (due to external injury) in the literature, we did not find work that shows a case similar to ours.

Key words: foreign body, ingestion, the bullet

UVOD

Strana tela u organizmu nisu česta, ali su od interesa i značaja. Mogu biti progušana, plasirana u telesne šupljine ili deponovana u telo putem traume. Većina progušanih stranih tela prolazi kroz gastro-intestinalni trakt (GIT) bez problema, ali mogu da dovedu do krvarenja zbog mukoznih lezija; opstrukcije i perforacije, naročito na mestima anatomske angulacija i suženja (duodenalni venac, duodenojejunali spoj, ileocekalna valvula); formiranja abscesa, septikemije ili udaljene embolizacije.

Povrede mećima su čest uzrok traumatski dospelih stranih tela.

Metalni objekti, osim aluminijuma su neprovidni (vidljivi) na radiogramima, kao i većina animalnih kostiju i staklo. Većina plastičnih i drvenih stranih tela (npr. iver, kaktusove bodlje) su providni, tj. neuočljivi na radiogramima.

Predisponirani pacijenti za ingestiju stranih tela su mala deca; osobe koje imaju smanjenu nepčanu osetljivost, npr. zbog dentalnih proteza ili oni koji jedu velikom brzinom; slabovidni; alkoholisani pacijenti ili oni pod uticajem droga; pacijenti sa psihičkim poremećajima, ili oni koji to rade tendenciozno zbog očekivanog benefita.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnese, kliničke slike, RTG nativnog snimaka abdomena, ultrasonografije (USG), kompjuterizovane tomografije (CT), magnetne rezonance (MR) abdomena, kao i ezofagogastroduodenoskopijom.⁽¹⁾

PRIKAZ BOLESNIKA

U radu je prikazan slučaj bolesnika muškog pola starog 57 godina koji je hospitalizovan tokom dežurstva 11.9.2010. (subota) na Kliniku za gastroenterologiju i hepatologiju KC Novi Sad sa uputnom dijagnozom hematemese. Bolesnikove glavne tegobe bile su sledeće: bolovi u epigastrijumu i ispod desnog rebarnog luka koji su počeli nekoliko sati pre prijema a usledilo im je povraćanje oskudnog sadržaja sa primesama sveže krvi. Negirao je upotrebu aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, a tegobe su usledile nakon pojedenog hamburgera i konzumacije pola litre piva.

Pri pregledu bolesnik je bio hemodinamski i hematološki stabilan, bez manifestnog krvarenja iz GITa, konstatovana je lakša bolna osetljivost u epigastrijumu. Psihički je bio neupadljiv, prijazan, saradljiv. U laboratorijskim nalazima nije bilo osobnosti.

Urgentna ezofagogastroduodenoskopija sprovedena je unutar 24 sata od prijema, gde nije uočen patomorfološki supstrat hematemese (Dg: Gastritis chronica erythematosa).

13.9.2010. (ponedeljak) bolesnik je bio opserviran, a planirane su mu dalje dijagnostičke pretrage.

14.9.2010. (utorak) bolesnik je izrazio želju da "u poverenju" razgovara sa svojim ordinarijusom i priznao je sledeće: nekoliko sati pre prijema na Kliniku bolesnik je u kafani zbog opklade progutao metak malokalibarske municije. Osoba čije ime nije znao je ponudila 100 eura i gajbu piva onome ko sproveđe predloženo. Nakon što je bolesnik progutao metak, preuzeo je i nagradu, a odmah je od dobijene gajbe piva popio polovinu (10 flaša od pola litre).

Po dobijanju tih podataka ordinarijus je bolesnika odmah uputio na RTG skopiju abdomena gde je isključena perforacija gastrointestinalnog trakta, a konstatovano je strano telo denziteta metalala iznad gornje ivice pubične kosti, koje po izgledu odgovara metku.

Po nalogu, bolesnik je trebao da defecira u noćni sud i isto veče je *per vias naturalis* eliminisao metak, koji je opran i deponovan u flašicu (Slika 1)

Ujutro 15.9.2010. je obavešten MUP, došla je policijska patrola koja je obavila razgovor sa bolesnikom, načinila zapisnik i uzela flašicu sa metkom, a bolesnik je obzirom na potpuno dobro opšte stanje i fizikalni nalaz na trbušu otpušten kući.

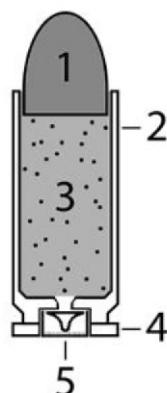


Slika 1. Bolesnik sa prethodno progutanim pa per vias naturalis eliminisanim metkom

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Mera kojom se često opisuje metak je njegov kalibr, koji predstavlja prečnik u inčima ili milimetrima. Iako je kalibr važna mera metka, on nije povezan sa težinom metka i njegovim punjenjem. Ova poslednja dva parametra pomažu u računanju kinetičke energije metka, koja je važan faktor za određivanje njegovog potencijala ranjavanja. Zrno metka (projektil) je obično napravljeno od

olova i može biti u potpunosti ili delimično prekriveno metalnom košuljicom, koja je najčešće od bakra. Zrno sa šupljim vrhom se deformiše prilikom udara kada poprini oblik gljive, što stvara veće oštećenje tkiva. (Slike 2 i 3)



1. Zrno (projektil)
2. Čaura
3. Eksplozivno punjenje (barut)
4. Naplatak
5. Inicijalna kapsula

Slika 2. Presek metka



Slika 3. Malokalibarski meci

Zrno metka nije sterilno, te su rane nanete vatrenim oružjem kontaminirane bakterijama, često i drugim zagadjivačima koji dopiru duboko u telo. Zrna bez košuljice se sastoje od olova i ne bi trebalo da stvaraju teškoće pri MR dijagnostici. S druge strane, neke košuljice su često napravljene od čelika, a ne od bakra. Ako je mehanizam prostrelne rane zrnom (projektilom) nepoznat, a radiografski nalaz ukazuje da zrno ima košuljicu, tada nije bezbedan MR. Većina fragmenata olovног projektila se ne uklanja sa mesta povrede, i cesto se inkapsulišu fibroznim tkivom. Toksičnost olova je potencijalni problem ako se fragmenti nalaze u zglobovima

prostorima, burzama ili diskusima. U zglobnom prostoru često dovode do ozbiljnog destruktivnog sinovitisa.^{(2),(3)}

Malokalibarske puške su prvenstveno namenjene sportu i rekreaciji. Lovnjima kod nas nije dozvoljen. Municipija im je jeftina, pa su odlična zamena za "ozbiljnije" oružje. Prave se u svim mogućim oblicima, od jednometki, repetirki, poluautomata, do jednog unikatnog oružja, koje se zove "Ameriken 180", koje puca 30 metaka u sekundi i sa rafalom od par sekundi može da probuši zid! Kod nas se inače teško dobija dozvola za malokalibrasku pušku (uglavnom je dobijaju samo sportisti). Razlog - da se ne bi mogla koristiti za krivolov.

U literaturi nismo našli slučaj bolesnika sličan našem, ali je opisano više slučajeva "lutajućih metaka". Fenomen lutajućeg metka prvi put je opisao Schmidt 1885. godine⁽⁴⁾

Američki autori su opisali slučaj bolesnika kome se pri ranjavanju metkom inicijalno levo infraskapularno, isti zario u levo rame, prošao u četvrti levi interkostalni prostor u zadnjoj aksilarnoj liniji, prošao ka gore i medijalno i penetrirao cervicalni ezofagus. Na nativnim snimcima metak se video u levom gornjem kvadrantu abdomena u poziciji želuca, te se mislilo da je pacijent progutao metak, ali je ezofagoskopija ukazala na ranu od 1,5 cm na levom posterolateralnom zidu jednjaka 22 cm od incisiva, koja je spontano "zaptivena" muskulaturom jednjaka⁽⁵⁾. D. Mc Kee, T.C. Ruiter i saradnici sa

hirurškog odeljenja Maricopa med. centra iz Phoenixa, AZ. su 2008. objavili slučaj bolesnika pogodjenog metkom u zadnji deo desnog ramena na gornjoj ivici skapule, rikošet o skapulu, gubitak kinetičke energije metka, prolaz istog kroz m. trapezijus do hipofarinks, refleksno gutanje metka i njegovo otkrivanje u želucu bolesnika, bez mediastinalne, plućne, traheobronhijalne, dijafragmalne i gastrične povrede.⁽⁶⁾

Opisuje se i slučaj bolesnice u Kaliforniji koja je progutala metak konzumirajući hot dog, što je potvrđeno nativnim snimkom abdomena.⁽⁷⁾

Na osnovu prikaza slučaja bolesnika iznetog u radu nameće se nekoliko socioloških, psiholoških i sudske medicinskih pitanja:

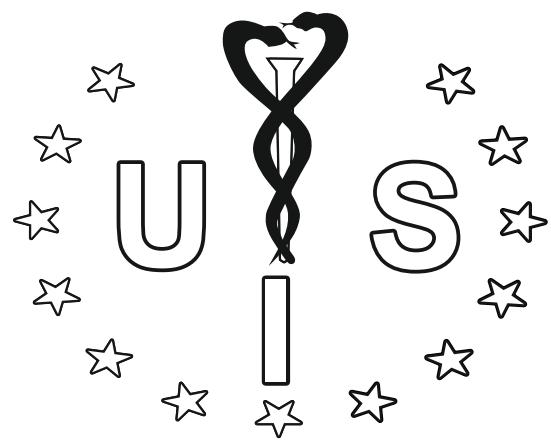
- 1) identitet osobe koja je ponudila takvu opkladu,
- 2) legalnost posedovanja malokalibarske municije kod pomenute osobe,
- 3) psihički profil osobe koja nudi takvu opkladu,
- 4) psihički profil osobe koja pristaje na takvu opkladu,

5) osoba "žrtva" po pojavi somatskih tegoba traži medicinsku pomoć, ali krije istinu zbog osećaja krivice obzirom na nelegalnost postupka

6) medicinska dijagnostika se inicijalno ne sprovodi u svim potrebnim pravcima zbog lažnih anamnističkih podataka što je moglo dovesti do ozbiljnih posledica.

LITERATURA

1. Tim B. Hunter, Mihra S. Taljanovic. Foreign Bodies. RadioGraphics 2003; 23:731–757.
2. Wilson AJ. Gunshot injuries: what does a radiologist need to know? RadioGraphics 1999; 19:1358–1368.
3. Hollerman JJ, Fackler ML. Bullet, pellets, and wound ballistics. In: Hunter TB, Bragg DG, eds. Radiologic guide to medical devices and foreign bodies. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1994.
4. Schmidt GB. Kleinere Mittheilungen. Zentralbl Chir 1885; 12:131-132
5. Norma M. Smalls, S.M. Siram. The wandering bullet. Journal of the national medical association, No.6, vol. 80, 1988; 678-680.
6. <http://www.heplive.com>. D.M. Mc Kee, T.C. Ruiter, B.J. Hildebrand wt al. Swallowing the bullet: A gunshot to the right shoulder takes an unexpected turn. Publ. online september 19-th 2008.
7. <http://Enzine Articles.com>



INTERNIST



Branko Jakovljević¹, Vesna Stojanov²,
Dragan Lović³, Katarina Paunović¹,
Milan Lović⁴

¹Institute for hygiene and medical ecology,
Faculty of Medicine, University of Belgrade
²Clinical Center of Serbia,
Faculty of Medicine, University of Belgrade
³Clinic for Internal Diseases
⁴'Intermedica - dr Lović', Niš
⁴Institute Niška Banja

Rad poslat: januara 2011
Revizija uradjena: januara 2011
Rad prihvaćen: februara 2011

THE EFFECT OF ALCOHOL CONSUMPTION ON CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY IN A THIRTY-YEAR FOLLOW UP STUDY

ABSTRACT

Objectives. The aim of the present study was to investigate the specific association between alcohol consumption and morbidity and mortality from cardiovascular diseases.

Design. The study was designed as a thirty-year prospective follow up study of middle-aged men and women. At the baseline in 1974, 286 healthy participants took part in the study, whereas in 2004, 206 participants were re-examined. Alcohol consumption was estimated based on a specific questionnaire.

Results. Moderate drinkers were shown to have the lowest statistically significant morbidity rate for hypertension and myocardial infarction and the lowest mortality rate for death from all causes, myocardial infarction and death from other causes. In a statistical model adjusted for gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus, moderate drinkers exhibited lower risk for the occurrence of hypertension (Relative Risk = 0.23, 95% Confidence Interval = 0.09 – 0.63) compared to rare or never drinkers.

Conclusions. The results indicate the existence of the J or U shaped curve describing the association between alcohol consumption and morbidity rate from hypertension and myocardial infarction, as well as between alcohol consumption and general mortality rate, myocardial infarction mortality and non-cardiovascular diseases mortality rate.

INTRODUCTION

A large number of prospective studies have consistently reported a J-shaped relation between average alcohol intake and all-cause mortality (,), cardiovascular morbidity (,) and cardiovascular mortality (,). This characteristic shape probably reflects the beneficial effects of light alcohol intake on the cardiovascular system, mediated by several molecular mechanisms: increase of serum HDL cholesterol level, inhibition of the peroxidization of LDL cholesterol, impairment of endothelial cell function and cellular signaling, decrease of platelet aggregation and activation and stimulation of blood clot dissolution (,).

Important questions remain to be further investigated, considering the type of beverage consumed, the pattern of drinking, and the consumption of alcohol with meals, which may have role in modifying the apparent benefits of moderate alcohol consumption. To address some of these questions, we extended our analysis to a prospective,

thirty-year follow-up study.

The aim of the present study was to investigate the association between alcohol consumption and morbidity and mortality from cardiovascular diseases.

MATERIAL AND METHODS

A thirty-year prospective follow up study of middle-aged men and women was performed in 1974 and 2004 in the Institute for cardiovascular diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia. At the baseline, in 1974, a total of 286 healthy participants were included in the study. In 2004, 206 participants were re-examined, while 80 died in the meanwhile. Data about present diseases and the time of their onset were obtained from individual medical records, whereas in cases of death, the underlying cause of death was obtained from official death certificates.

In the background questionnaire, subjects reported their general characteristics, personal and

family history of cardiovascular diseases and their drinking and smoking habits. The usual pattern of alcohol intake was reported in six possible response categories for all beverage types (beer, wine and spirits): never drink alcohol, less than four drinks per month, two to six drinks per week, one to two drinks per day, three to four drinks daily, and more than four drinks a day. Based on ethanol content in the different beverage types, these categories were converted into number of standard drinks per day, with one standard drink containing 12 g alcohol (). According to guidelines for moderate drinking from the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (no more than one drink a day for women, and no more than two drinks a day for men) (13), three groups of drinkers were formed for a given quantity of total alcohol intake. The groups were rare or never-drinkers (consuming less than 1 beverage a day), moderate drinkers (consummates of one to two beverages a day) and heavy drinkers (drinking more than two drinks a day). All participants claimed not to have changed their drinking pattern during the examined period.

Considering smoking habits, subjects reported if they were never-smokers, former-smokers or current-smokers; the latter two groups were united for the further statistical analysis.

Participants' height and weight were measured in light clothes and without shoes. Body mass index (BMI) was calculated as participant's weight (kg) divided by squared height (m).

Blood pressure was measured at the end of physician's examination in lying position of the participant, and the average of three consecutive measurements was finally recorded (mmHg). In 2004, blood pressure was additionally measured using Space-Labs model 90202 instrument. Blood pressure values were categorized according to the Seventh Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VII) () .

Table 1. Participant distribution by gender, age, body mass index and smoking habits according to alcohol consumption groups at the baseline (1974)

Alcohol consumption	Participants (%)	Male (%)	Age (years)	Body mass index (kg/m^2)	Smoking habits		
					Non-smoker (%)	Current smoker (%)	Former smoker (%)
Rarely or never	140 (49.0)	29.3	42.8±6.7	26.5±3.4	60.0	38.6	1.4
Moderate	71 (24.8)	50.7	43.4±7.9	27.1±2.8	32.4	66.2	1.4
Heavy	75 (26.2)	90.7	44.4±6.6	27.6±3.3	21.3	68.0	10.7
Total	286 (100.0)	50.7	43.3±7.1	27.0±3.3	43.0	53.1	3.8
p value		0.000*	0.098†	0.058†		0.000*	

* χ^2 test

† ANOVA

Descriptive statistic is presented as mean values ± standard deviation (SD) for numeric variables, or as percents (relative numbers) for categorical variables. Differences in the age at the

beginning of the study, body mass index and systolic and diastolic blood pressure between groups were compared with parametric one-way analysis of variance (ANOVA) and Least Significant Differences post hoc test for multiple comparisons. Mean differences in systolic and diastolic blood pressure between years 2004 and 1974 that are heterogeneous parametric data were compared using Kruskal Wallis Test, and between-group comparisons were tested using Mann Whitney U test. Differences between categorical data were tested by chi-square test.

Binary logistic regression was performed in order to calculate adjusted relative risks for the occurrence of cardiovascular diseases considering alcohol consumption. Relative risk was adjusted for gender, smoking habits, body mass index, blood pressure categories and diabetes mellitus. Non-drinkers were used as reference category.

Cox's regression analysis was performed in order to calculate adjusted relative risks for alcohol consumption and mortality using non-drinkers as reference category. Gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus were included as covariates in the adjusted model.

RESULTS

At baseline, 49% of the study population reported using alcohol rarely or never, 25% reported moderate alcohol use and the remaining 26% reported heavy alcohol consumption. Baseline characteristics of the study population are presented in Table 1. Significant gender differences were observed among three alcohol consumption groups, considering the fact that almost two thirds of rare or never-drinkers and a half of moderate drinkers were women, whereas 90% of heavy drinkers were men.

Participants who reported rare or never drinking tended to be non-smokers; on the other hand, both moderate and heavy drinkers were

current smokers, the differences being highly statistically significant. No statistically significant difference was observed between the groups considering mean age of the participants and body mass index at the baseline of the study.

Heavy drinkers have more frequently

reported positive family history of stroke, the differences between groups of alcohol consumption being highly statistically significant. On the other hand, no statistically significant difference was observed between the groups considering positive family history of hypertension or coronary heart disease.

Blood pressure levels at the baseline and at the follow-up and their changes during the observed period are presented in Table 2. Moderate drinkers

never-drinkers and heavy drinkers exhibited higher morbidity rates than moderate drinkers, this association between alcohol consumption and hypertension could be described as J-shaped. On the other hand, moderate drinkers exhibited the highest morbidity rate for arrhythmia.

Relative risks of the occurrence of cardiovascular diseases adjusted for gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus using rare or never drinkers as referen-

Table 2. Blood pressure of study participants at the baseline and at the follow-up according to alcohol consumption group

Year of the study (number of subjects)	Blood pressure	Alcohol consumption groups			p value	Between groups comparison (p value)
		Rarely or never	Moderate	Heavy		
Year 1974. (n=286)	Systolic blood pressure	135.29±19.92	128.30±15.87	137.37±18.68	0.008*	Moderate vs. Rarely (0.011) Moderate vs. Heavy (0.004)‡
	Diastolic blood pressure	87.57±11.17	83.77±10.69	89.24±12.34	0.012*	Moderate vs. Rarely (0.023) Moderate vs. Heavy (0.004)‡
Year 2004. (n=206)	Systolic blood pressure	151.54±19.65	144.23±18.73	149.49±25.46	0.091*	Moderate vs. Rarely (0.029) Moderate vs. Heavy (0.209)‡
	Diastolic blood pressure	93.08±12.56	84.61±11.00	90.85±15.40	0.000*	Moderate vs. Rarely (0.000) Moderate vs. Heavy (0.016)‡
Difference between years 2004 and 1974 (n=206)	Systolic blood pressure	19.84±21.64	17.48±20.55	17.12±21.85	0.677†	Moderate vs. Rarely (0.448) Moderate vs. Heavy (0.975)§
	Diastolic blood pressure	7.49±14.64	1.67±12.09	3.15±15.40	0.057†	Moderate vs. Rarely (0.026) Moderate vs. Heavy (0.874)§

* ANOVA; † Kruskal Wallis Test; ‡ LSD Test; § Mann-Whitney U Test

tended to have significantly lower systolic blood pressure levels at baseline, compared with the other two groups. The average increase of systolic blood pressure level during the thirty-year period was similar among these groups. Moderate drinkers tended to have lower diastolic blood pressure levels both at baseline and the follow-up, compared with the other two groups. Moderate drinkers have also exhibited the lowest increase of diastolic blood pressure level during the thirty-year period, the difference being slightly above the range.

The incidence of diagnosed cardiovascular diseases during 30-year follow up period is shown in Table 3. Moderate drinkers were shown to have the

ce category are presented in Table 4. Moderate drinkers exhibited lower statistically significant adjusted ratios for the occurrence of hypertension. Heavy drinkers exhibited lower statistically significant adjusted ratios for the occurrence of arrhythmia.

The incidence of all death events is shown on Table 5. A total of 80 deaths were registered during the follow up, 42 of these were attributable to myocardial infarction, 7 to stroke, and 31 to other causes of death. Moderate drinkers tended to have the lowest mortality rate for death from all causes, myocardial infarction and death from other causes. Statistically significant increase of the mortality rate was shown in both rare or never-drinkers and heavy

Table 3. The incidence of cardiovascular diseases during 30-year follow up period according to alcohol consumption groups

Diagnosed diseases, number of events (%)	Alcohol consumption groups			Total n = 286	p value†	Between groups comparison† (p value)
	Rarely or never n = 140	Moderate n = 71	Heavy n = 75			
Myocardial infarction (nonfatal events)	4 (3.8)	4 (6.6)	2 (4.9)	10 (4.9)	0.736	Moderate vs. Rarely (0.434) Moderate vs. Heavy (0.724)
Myocardial infarction (fatal + nonfatal events)	19 (13.6)	9 (12.7)	24 (32.0)	52 (18.2)	0.001	Moderate vs. Rarely (0.856) Moderate vs. Heavy (0.005)
Hypertension	34 (32.7)	6 (9.8)	12 (29.3)	52 (25.2)	0.004	Moderate vs. Rarely (0.001) Moderate vs. Heavy (0.012)
Angina pectoris	8 (7.7)	4 (6.6)	6 (14.6)	18 (8.7)	0.318	Moderate vs. Rarely (0.786) Moderate vs. Heavy (0.179)
Arrhythmia	24 (23.1)	16 (26.2)	2 (4.9)	42 (20.4)	0.020	Moderate vs. Rarely (0.648) Moderate vs. Heavy (0.006)
Stroke (nonfatal events)	2 (1.9)	1 (1.6)	1 (2.4)	4 (1.9)	0.959	Moderate vs. Rarely (0.648) Moderate vs. Heavy (0.775)
Stroke (fatal + nonfatal events)	7 (5.0)	3 (4.2)	1 (1.3)	4 (3.8)	0.404	Moderate vs. Rarely (0.802) Moderate vs. Heavy (0.285)

† X² test

lowest statistically significant morbidity rate for myocardial infarction and hypertension. Since both

drinkers for all above-mentioned causes of death, implying the existence of the J shaped association

between alcohol consumption and the named causes of death.

Relative risks of death adjusted for gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus using rare or never-drinkers as reference category are presented in Table 6. Heavy drinkers tended to be exposed to higher adjusted risks of death from all causes and myocardial infarction.

Table 4. Relative risks (95% confidence intervals) of the occurrence of cardiovascular diseases in relation to alcohol consumption adjusted for gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus

Diagnosed diseases	Alcohol consumption groups		
	Rare or never-drinkers	Moderate drinkers	Heavy drinkers
Myocardial infarction (nonfatal events)	1.00	0.79 (0.16-3.86)	0.45 (0.05-3.92)
Myocardial infarction (fatal + nonfatal events)	1.00	0.60 (0.23-1.55)	1.13 (0.47-2.71)
Hypertension	1.00	0.23* (0.09-0.63)	1.36 (0.51-3.63)
Angina pectoris	1.00	0.84 (0.24-2.92)	2.06 (0.67-6.35)
Arrhythmia	1.00	1.10 (0.53-2.32)	0.16* (0.04-0.74)
Stroke (nonfatal events)	1.00	0.81 (0.06-11.35)	1.37 (0.04-42.37)
Stroke (fatal + nonfatal events)	1.00	1.20 (0.28-5.21)	0.33 (0.04-2.99)

* p<0.05

Table 5. The incidence of death events during 30-year follow up period according to alcohol consumption groups

Cause of death n (%)	Alcohol consumption			Total n = 286	p value†	Between groups comparison† (p value)
	Rarely or never n = 140	Moderate n = 71	Heavy n = 75			
All causes	36 (25.7)	10 (14.1)	34 (45.3)	80 (28.0)	0.000	Moderate vs. Rarely (0.053) Moderate vs. Heavy (0.000)
Myocardial infarction	15 (10.7)	5 (7.0)	22 (29.3)	42 (14.7)	0.000	Moderate vs. Rarely (0.291) Moderate vs. Heavy (0.000)
Stroke	5 (3.6)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (2.4)	0.372	Moderate vs. Rarely (0.651) Moderate vs. Heavy (0.249)
Other causes	16 (11.4)	3 (4.2)	12 (16.0)	31 (10.8)	0.000	Moderate vs. Rarely (0.233) Moderate vs. Heavy (0.000)

† X² test

Table 6. Relative risks (95% confidence intervals) of death from all causes, myocardial infarction, stroke and death from other causes in relation to alcohol consumption adjusted for gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus

Cause of death	Alcohol consumption groups		
	Rare or never-drinkers	Moderate drinkers	Heavy drinkers
Death from all causes	1.00	0.55 (0.27-1.12)	1.91* (1.18-3.07)
Myocardial infarction	1.00	0.54 (0.19-1.55)	2.33* (1.02-5.78)
Stroke	1.00	1.05 (0.18-6.10)	-
Death from other causes	1.00	0.35 (0.10-1.22)	2.30 (0.91-5.82)

* p<0.05

DISCUSSION

The study was performed in order to demonstrate the association between alcohol consumption and cardiovascular morbidity and mortality rates, taking several confounding factors into account: gender, smoking habits, obesity, blood pressure and the presence of diabetes mellitus. Our study has several potential limitations considering methodology. One of the most common problems is the measurement of alcohol consumption itself. In our investigation, alcohol consumption was self-reported, increasing the probability of random misclassification of alcohol intake that would lead to underestimation of the observed effect. Second, we

were relying on the participants' proposition that their drinking patterns were stable over time. In addition, we did not compare the separate effects of wine, beer and spirits, but most data suggest that the benefits of alcohol are dependent on its ethanol content rather than on other components () .

Further limitations of the study represent the choice of the reference group of rare or never-drinkers and the control for confounding factors. The

relevance of the selection of abstainers as the reference group might be suspicious, because rare drinkers may include former drinkers who stopped drinking before the investigation onset, because of comorbid conditions placing them at a greater risk of death. Based on personal history data obtained both at the baseline and at the follow-up, we were able to exclude recent former drinkers, as well as participants who reported a history of myocardial infarction, stroke, cancer or other diseases at the baseline.

Gender differences of the participants were significantly related to drinking pattern: most women belonged to abstainers and moderate drinkers, whereas most men tended to be heavy drinkers. Since women generally have lower level of alcohol

consumption and may be exposed to other potential risk and/or protective factors, different from those affecting men, these results may not be generalised equally to both male and female middle-aged population. About two thirds of moderate drinkers reported to be current smokers. The confounding effect of smoking habits on the specific relation between alcohol and coronary disease mortality is under question (6).

At the baseline all groups were slightly overweight, estimated by Clinical guidelines for obesity of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (7). Obesity is known to be an independent risk factor for hypertension and heart failure (8). Among all examined groups, moderate drinkers were shown to have lower systolic and diastolic blood pressure levels both at the baseline and the follow-up, and the lowest increase of both systolic and diastolic blood pressure levels during the thirty year period. According to the JNC VII Classification mean systolic and diastolic pressure levels for all groups belong to prehypertension category.

Moderate drinkers exhibited the lowest morbidity rate from myocardial infarction and hypertension. Compared to the other two groups, these associations between alcohol consumption and morbidity could be described as J-shaped. Other studies also confirm that light to moderate alcohol consumption is associated with lower risk of the occurrence of hypertension (9), myocardial infarction (10), coronary heart disease (11), stroke (12) and congestive heart failure (13), compared to lifetime abstinence and heavy drinking. In the ARIC Study (19), in which middle-aged persons were followed up for six years, the risk of hypertension was the lowest among persons who consumed approximately 3 drinks per day. The results of one case-control study (3) among white men indicate that daily drinkers as well as persons who consume alcohol beverages with a less than weekly frequency have the lowest risk for myocardial infarction, significantly lower compared to life-time abstainers.

The lowest mortality rates of death from all causes, myocardial infarction and other causes were also observed among moderate drinkers. The highest rates for cardiovascular mortality were found among heavy drinkers, except for stroke mortality rate, that is highest among never-drinkers. Small number of deaths could explain the equality of risk for stroke among both moderate drinkers and abstainers from this specific cause. These findings were not drastically changed when diabetes mellitus was included in statistical model. Other studies have also pointed out the existence of J-shaped relationship between alcohol consumption and total mortality rate (14), death from cardiovascular diseases (15), and death from other causes (6).

Control for confounding factors included adjustments for gender, smoking, body mass index, blood pressure and diabetes mellitus, but many other factors could be taken into consideration, such as general health status, dietary habits, physical activity level, and general tendency to healthy or unhealthy behaviour. Although they may not strengthen the above-described statistical conclusions, these factors remain to be fully examined in further investigations.

CONCLUSION

In summary, this study suggests that moderate alcohol consumption among middle-aged men and women is associated with lower incidence of hypertension and myocardial infarction and with significant reduction in risk of arterial hypertension when controlled for other possible confounding factors. Heavy drinkers exposed to lower risk of the occurrence of arrhythmia and significantly higher risk of death from all causes and myocardial infarction.

A discussion on alcohol consumption should be a part of routine preventive physicians counseling. In light of major clinical and public health problems associated with heavy drinking, recommendation regarding alcohol use must be made on an individual basis after carefully assessing cardiovascular risk profile and the risks and benefits of any changes in drinking behaviour.

LITERATURA

1. White IR, Altmann DR, Nanchahal K. Alcohol consumption and mortality: modeling risks for men and women at different ages. *Br Med J* 2002;325:191-205.
2. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, Sesso HD, Ajani UA, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the physicians' health study enrolment cohort. *J Am College Cardiology* 2000;35:96-105.
3. Trevisan M, Dorn J, Falkner K, Russell M, Muti P, Freudenheim JL, Nochajaski T, Hovey K. Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction* 2003;99:313-22.
4. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *New Engl J Med* 2003;348(2):109-18.

5. Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, Buring JE, Gaziano M. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Arch Intern Med* 2004;164:623-8.
6. Theobald H, Johansson SE, Bygren LO, Engfeldt P. The effects of alcohol consumption on mortality and morbidity: 26-year follow up study. *J Stud Alcohol* 2001;62:783-9.
7. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523-8.
8. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Moderate drinking – Alcohol Alert. Publication No. 16-1992. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism(NIAAA), 1992.
9. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 03-5233; 2003.
10. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *Br Med J* 1996;312:731-6.
11. Paunio M, Virtamo J, Gref C-G, Heinonen OP. Serum high density lipoprotein cholesterol, alcohol, and coronary mortality in male smokers. *Br Med J* 1996;312:1200-3.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Institutes of Health; 1998.
13. Kroke A, Bergmann M, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Obesity, body fat distribution and body build: Their relation to blood pressure and prevalence of hypertension. *Int J Obes* 1998;22:1062-70.
14. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *New Engl J Med* 2002;347:305-13.
15. Fuchs FD, Chambliss LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. *Hypertension* 2001;37(5):1242-56.
16. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of major coronary event. *Br Med J* 1997;314:1159-70.
17. Djousse L, Ellison C, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:907-18.
18. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *New Eng J Med* 1999;341(21):1557-64.
19. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison C, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk of congestive heart failure in the Framingham heart study. *Ann Intern Med* 2002;136(3):181-91.
20. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001;285:1971-7.
21. Romelsjö A, Leifman A. Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49618 young Swedish men. *Br Med J* 1999;319:821-2.
22. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *Br Med J* 1999;318:1725-9.
23. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *New Engl J Med* 1997;337:1705-14.
24. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:911-8.



Goran Marjanović^{1,2},
Dragana Drašković¹, Stefan Lukić²

¹Klinika za Hematologiju i
kliničku imunologiju KC Niš
²Medicinski Fakultet
Univerziteta u Nišu

Rad poslat: januara 2011
Revizija uradjena: februara 2011
Rad prihvaćen: februara 2011

FLOW CITOMETRIJSKA DETEKCIJA SUBPOPULACIJA LIMFOCITA U UOBIČAJENOJ VARIJABILNOJ IMUNODEFICIJENCIJI

ABSTRACT

FLOW CYTOMETRIC DETECTION OF LYMPHOCYTE SUBSETS IN COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Introduction: Common variable immunodeficiency (CVID) represents a heterogeneous group of immunologic disorders. Determination of lymphocyte subsets could improve understanding of etiopathogenic mechanisms and lead to useful clinical classification into clinical subgroups.

Purpose of this study: Our goal was primarily to draw attention towards this disease and the secondary goal was to demonstrate the possibilities and limitations of routine immunophenotyping in CVID diagnostics.

Material and methods: Flow cytometric analysis of lymphocyte subsets in 6 CVID patients and 11 healthy matched controls was performed. Clinical characteristics were also analyzed.

Results: Splenomegaly was documented in 4/5 patients, autoimmune phenomena were present in 2/6 and malignancy in 1/6 CVID cases. All immunoglobulin classes were extremely low in analyzed cohort of patients. Levels of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56 (NK cells), CD19+ were not different between CVID and control groups. Significantly higher number of CD3/CD16+56 activated cells was detected in patient group [CVID 3.2 ± 1.67 vs. control 1.10 ± 0.37 ($P = 0.042$)]. Splenomegaly in CVID was associated with $>10\%$ of CD21^{low} + B cells within B cell population. Only one pediatric patient could be classified into B- group since he had extremely low levels of B lymphocytes -0.1%.

Conclusion: Determination of lymphocyte subsets in CVID lead to clinically significant information. Immunophenotyping that lacks detection of membrane CD27, IgD and IgM molecules as well as determination of CD21^{low} and subset of naïve CD4+ T lymphocytes could only partially detect lymphocyte subsets relevant in CVID.

Key words: Common variable immunodeficiency, lymphocyte subsets, immunophenotyping

UVOD

Uobičajena varijabilna imunodeficiencija (Common variable immunodeficiency-CVID) predstavlja heterogenu grupu imunoloških poremećaja koji se manifestuju tek posle navršene 2. godine života. Osnovna karakteristika ovog oboljenja su niski nivoi imunoglobulina u serumu i rekurentne bakterijske infekcije.¹ Raznovrsnost etiopatogenetskih mehanizama koji dovode do ovog oboljenja su razlog veoma promenjivih kliničkih i laboratorijskih karakteristika CVID. Zbog toga se automimi poremećaji mogu registrovati u skoro 20% slučajeva dok je stepen incidence malignih bolesti za sve malignitete povećan i dostiže 1,8 (SIR = 1.8; 95% CI = 1.0-2.9).^{2,3}

Ranije studije su pokazale postojanje brojnih abnormalnosti u CVID kako T tako i B

limfocita. Tako su opisani defekti u aktivisanju T limfocita i poremećaji u produkciji citokina.⁴ U nekim slučajevima je opisana i klonalna proliferacija aktivisanih CD3+ (T-Large Granular Limfocita) ili CD3-[natural killer (NK)-LGL] limfocita.⁵ Još važnije, pronađene su snažne korelacije između broja naivnih CD4+ -T ćelija i kliničkih karakteristika.⁶ Iz tog razloga, određivanje subpopulacija T limfocita - naivnih CD4+ T limfocita može olakšati grupisanje pacijenata u rizične grupe stvarajući uslove za individualizovan pristup pacijentima.⁶

Pacijenti sa CVID mogu imati normalan ili smanjen broj B limfocita u perifernoj krvi. Određivanje subpopulacija B limfocita je pokazalo da pacijenti sa CVID imaju redukovani broj memory CD27+ IgD-IgM- B limfocita.⁷ Na osnovu ovih opažanja su kreirane i klasifikacije Frajburške i Pariske grupe, koje su pacijente delile u četiri grupe i podgrupe sa

specifičnim kliničkim svojstvima.^{7,8} Jula 2008. godine, Wehr i sradnici predlažu reviziju predhodnih klasifikacija stvarajući novu jedinstvenu klasifikaciju koja preciznije povezuje poremećaje B limfocitnih populacija i kliničke podgrupe.⁹ U ovom sistemu je definisana grupa bolesnika koja je praktično bez B limfocita (B ćelija ima < 1%), zatim na grupu sa veoma sniženim brojem "switched memory B limfocita (manje od 2%), kao i na grupu sa ekspanzijom tranzisionalnih (>9%) odnosno CD21^{low} B ćelija (>10%).⁹

CILJRADA

Na osnovu iznetih podataka, postavljen je primarni cilj da ukažemo na prisustvo ove bolesti u adultnoj populaciji a sekundarni da demonstriramo mogućnosti i ograničenja rutinske imunofenotipizacije u dijagnostici CVID.

MATERIJAL I METODE

Pacijenti

Analiza obuhvata 6 pacijenata sa CVID koji su ispunjavali kriterijume date od strane komiteta Internacionalne Unije Imunoloških Udruženja Primarnih imunodeficijentnih bolesti (IUIS).¹ Kriterijumi se sastoje od jako sniženih nivoa IgG (najmanje 2 standardne devijacije ispod prosečne vrednosti za godine starosti), najmanje jednog ili oba snižena izotipa IgM ili IgA i početka klinički značajne imunodeficiencije u starosnoj dobi posle 2. godine života.¹ (videti i www.esid.org). Pacijenti kod kojih se hipogamaglobulinemija razvila u sklopu mijeloma, ne-hodgkinskog limfoma, hronične limfocitne leukemije, eksudativne gastroenteropatije, nefrotskog sindroma, hronične imunosupresije i kataboličkih stanja zbog malnutricije su eliminisani iz ove studije. Pacijenti su praćeni na Klinici za Hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu od juna 2005 do Januara 2009. godine. Prosečna strost pacijenata je iznosila 28,3 god (4-39 god). Predominirale su osobe muškog pola 5/6 (83,3%). Analizirani su sledeći parametri: splenomegalija definisana kao interpolarni dijametar >14 cm definisan ultrasonografski ili kompjuterizovanom tomografijom(CT) ; limfadenopatija (dokazana klinički, ultrasonografski ili na CT-u): autoimuni fenomeni (autoimune citopenije, perniciozna anemija, alergijske manifestacije i td.). Vreme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze je iznosilo 3,66 (2-7 god.) Pacijenti su bili na redovnoj substituciji intravenskim imunoglobulinima u dozi od 200-440 mg/kg telesne težine na 3-4 nedelje.

Kontrolnu grupu je sačinjavalo 11 zdravih davoca. Studija je sprovedena prema standardima dobre kliničke prakse (GCP) u skladu sa preporukama Helsinške deklaracije. Svi pacijenti kojima su analizirane subpopulacije limfocita je otvarana istorija bolesti u okviru koje potpisuju informisani pristanak.

Flow citometrijska analiza

Periferna krv za analizu je uzimana u vaku-tajnere sa etilen-diamin tetraacetatnom kiselinom (EDTA) uvek pre intravenske administracije imunglobulina. Uzorci za flow citometrijsku analizu su pripremani po metodi iz pune krvi opisanoj od strane Ferry i sarad.¹⁰ U 100 µl pune krvi su dodavana direktno konjugovana antitela u odgovorajućim koncentracijama. Tom prilikom su međusobno korišćena antitela obeležena fluorescin izotiocijanatom (FITC): CD 21 (DakoCytomation) CD3 (Beckman Coulter) CD4 i HLA-DR (Pharmingen, Becton Dickinson), zatim antihumana antitela obeležena fikoeritrinom (PE): CD19, CD3 (oba proizvedena u Pharmingen, Becton Dickinson) kao dvokomponentni reagensi CD3 FITC/CD16+56 PE (Beckman Coulter) i CD14 FITC/CD45 PE (Pharmingen Becton Dickinson). Za detekciju CD8 je korišćeno antitelo konjugovano sa Peridin hlorofilnim proteinom (PerCP) proizvedeno u laboratorijama Pharmingen Becton Dickinson. Nakon inkubacije u mraku na sobnoj temperaturi, u trajanju od 15-20 min (zavisno od tipa antitela), uzorak je obradivan u automatizovanoj radnoj stanici TQ-Prep (Beckman Coulter). U njemu je vršena automatizovana liza, stabilizacija i fiksacija krvi. Uzorak je zatim dva puta ispiran u fosfatnom puferu (PBS) na 200 G tokom 5 minuta i zatim resuspendovan u sveže pripremljenom 2% rastvoru formalina u PBS-u. Rezultati vezivanja antitela su čitani na četvorkolornom Flow citometru EPICX-XL (Beckman Coulter) pomoću softvera tipa System II.

Statistička analiza

Većina parametrijskih podataka je analizirana student-ovim T testom i u slučaju kada je standardna devijacija veća od 1/3 srednje vrednosti Mann-Whitney U-testom. Rezultati su smatrani značajnim kada je vrednost $p < 0.05$. Preračunavanja su vršena statističkim softverom NCSS 2007.

Rezultati

Klinički podaci su bili dostupni za 5 adultnih pacijenata. Splenomegalija – je bila prisutna u 4/5 slučajeva. Autoimuna trombocitopenija i anemija je

registrovana u 1/5 pacijenata (20%), limfadenopatija u 1/5 (20%) i perniciozna anemija u 1/5 slučajeva (20%). Jedina bolesnica iz ove grupe je nakon 7 godina od postavljanja dijagnoze CVID razvila maligno oboljenje dojke, koje se u potpunosti sanirano nakon onkloškog tretmana. Ista bolesnica posle 2 godine razvija insuficijenciju jetre sa cirozom čega je etiologija nerazjašnjena. Bolesnica je odbila biopsiju jetre i eventualnu PCR analizu uzorka.

Vrednosti imunoglobulina su bile snižene kod svih 6 bolesnika. Tako je nivo IgG pre supsticije iznosio $2,09 \pm 1,15$ g/L (normalan nivo 7-16 g/L) nivo IgA $0,02 \pm 0,04$ g/L (normalan nivo 0,7-4 g/L) i IgM $0,38 \pm 0,36$ g/L (normalna vrednost 0,4-2,3 g/L). Samo u jednom slučaju je nivo IgM bio u referentnim granicama.

Na Tabeli 1 su date vrednosti subpopulacija imfocita u analiziranoj grupi obolelih od CVID.

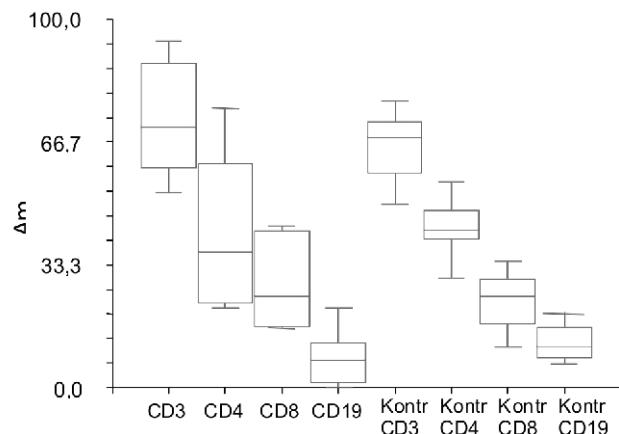
Tabela 1 Prikaz subpopulacija limfocita po pacijentima

Slučaj	Starost †	Pol	Splenomegalija	CD3	CD4	CD8	CD4/ CD8	CD16+56	CD3/ CD16+56	CD19	HLA-DR	*CD19/ CD21 ^{low}
1	23	m	Da	52.7	23,6	17	1,38	25,3	2,1	6,6	18,1	15
2	35	m	Da	64.4	21,7	41.8	0,5	15,1	7,6	8,9	14,4	12
3	39	m	Ne	62	29,7	43,8	0,68	27	7	21,6	19,7	5
4	34	m	Da	78	55,6	32	3,29	4,9	0,4	8,6	N	13
5	35	ž	Da	94	75,8	25,6	3	5,9	3,2	1,9	N	14
6	4	m	N	86,8	44,7	24,4	1,83	6,6	0,2	0,1	6,8	N

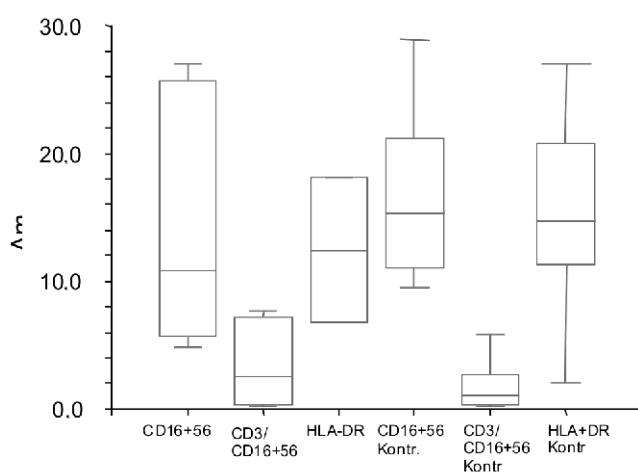
Legenda: † Starost je data u godinama; Vrednosti CD-molekula su date u procentima u odnosu na populaciju limfocita;

* procenti izračunati u odnosu na broj B limfocita a ne u odnosu na ukupnu limfocitnu populaciju. N-nepoznato

Iz tabele se može videti da su svi pacijenti sa splenomegalijom imali i ekspanziju CD21 slabo pozitivnih B limfocita. Upoređivanje subpopulacija limfocita kontrolne grupe i bolesnika sa CVID nije pokazalo značajnije razlike između populacija CD3+ limfocita [CVID 70.22 ± 16.08 v.s. kont. 65.84 ± 8.30 . ($P = 0.47$)] zatim CD16+56 (NK limfocita) [CVID 15.1 ± 5.65 v.s. kontrola 16.23 ± 6.18 ($P = 0.82$)] kao ni u CD8+ limfocita [CVID 25.60 ± 16.77 v.s. kontrola 24.14 ± 7.19 ($P = 0.9$)]. U referentnim granicama su bili i nivoi celokupne B limfoidne populacije [CVID 7.95 ± 7.58 v.s. kontrola 12.30 ± 4.43 ($P = 0.356$)]. Niže vrednosti CD4+ limfocita [CVID 29.70 ± 23.12 v.s. kontrola 42.90 ± 40.52 ($P = 0.65$)] kod obolelih nije imala statistički značaj. U odnosu na kontrolu, grupa obolelih sa CVID je imala značajno više aktivisanih CD3/CD16+56 limfocita [CVID 3.2 ± 1.67 v.s. kontrola 1.10 ± 0.37 ($P = 0.042$)]. Iz grafika 1 se može uočiti i veoma veliki stepen odstupanja vrednosti CD4+ i CD8+ limfocita u grupi sa CVID. Na grafiku 2 se uočavaju velika odstupanja vrednosti CD16+56, ICD3/CD16+56.



Grafik 1 Prosečne vrednosti i standardne devijacije subpopulacija limfocita u pacijenata sa CVID i u kontrolnoj grupi. Legenda: skraćenica Kontr. označava subpopulacije kontrolne grupe.



Grafik 2. Prosečne vrednosti i standardne devijacije subpopulacija limfocita u pacijenata sa CVID i u kontrolnoj grupi. Legenda: skraćenica Kontr. označava subpopulacije kontrolne grupe.

DISKUSIJA

Uprkos intenzivnim istraživanjima, godina nakon otkrića CVID, njena etiologija i patogeneza je još uvek nepoznata. Osnovna poteškoća u otkrivanju molekularnih događaja koji dovode do CVID je velika heterogenost. Ovo je onemogućilo

pokušaje da se pacijenti sa CVID klasifikuju što je otežalo homogenizovanje bolesničke populacije i otežalo razumevanje i lečenje. U normalnim uslovima, veličina T limfocitnog odeljka u perifernoj krvi, je odraz ravnoteže između apoptoze sa jedne strane i kombinovanog delovanja emisije T limfocita iz timusa i njihove vantisusne proliferacije u perifernim tkivima, sa druge strane.¹¹ Nadalje, regenerativne sposobnosti CD4+ i CD8+ populacija se bitno razlikuju, pre svega u tome da je rekonstitucija CD8 ćelija, brza i nezavisna od funkcije timusa i odlikuje se ekspanzijom na periferiji. S druge strane, oporavak CD4 ćelija je sporiji i zavisi od funkcije timusa.⁶ Ovakvi nalazi mogu biti objašnjenje za nalaz povišenog (mada nesignifikantno) broja CD8+ T limfocita u naših pacijenata. U prilog tome govori i nedavna studija sa znatno većim brojem pacijenata (42 pacijenta) gde je nađen statistički značajno veći broj CD8+ ćelija u odnosu na kontrolu.¹² Ove ćelije su istovremeno bile aktivisane što je zaključeno na osnovu povišene ekspresije CD38, CD57 i HLA-DR i smanjene ekspresije CD27 i CD28.¹¹ Naime, CD8+ limfociti koji koeksprimiraju CD57 i CD38 bez CD27 i CD28 su opisani kao efektorni limfociti u virusnoj infekciji.¹³

Uloga inflamacije u stimulaciji CD8 ali i aktivisanih CD3/CD16+56 je odavno opažena u reumatoidnom artritisu ili hroničnim virusnim infekcijama^{14, 15, 16}. Limfoidna proliferacija (Large granular lymphocytes -LGL) LGL ćelija nije neuobičajena u hipogamaglobulinemiji i poliklonalnog je karaktera.^{16, 17} Veliki granularni limfociti normalno čine 10% -15% perifernih mononuklearnih ćelija ($0,12\text{--}0,32 \cdot 10^9 \text{ LGL/l}$)⁵ predstavljajući verovatno in vivo aktivisane CD3+ (T-LGL) ili CD3-[natural killer (NK)-LGL] limfocite. Inflamatroni stimulus je najverovatnije objašnjenje za povišen broj aktivisanih CD3/CD16+56 T limfocita u našoj skromnoj populaciji obolelih od CVID.

Ukupni broj CD4+ limfocita u naših bolesnika iako niži, nije dostigao statistički značajni nivo. Međutim, neki autori opisuju značajno snižen nivo naivnih CD4+ T limfocita u pacijenata sa CVID.⁶ Isti autori pronalaze snažnu udruženost nižeg broja naivnih CD4+- T ćelija, splenomegalije, težeg stepena imunološkog deficitisa sa naročito učestalim infekcijama respiratornog trakta.⁶ U novije vreme preovladava shvatanje da defekt T limfocitne funkcije zauzima istaknuto mesto u patogenezi CVID. Zbog toga se sve atraktivnijom smatra ideja za klasifikovanjem bolesnika sa CVID na osnovu nivoa CD4+ naivnih T limfocita.⁶ Ovakav predlog klasifikacije je pokazao i značajan stepen kompatibilnosti sa važećom klasifikacijom

Frajburške grupe koja je zasnovana isključivo na osnovu broja switched memorijskih B limfocita.^{6,7}

U cirkulišućem pulu B limfocita je identifikovano čak 6 poznatih subpopulacija. Nakon antigen nezavisne faze razvoja u kostnoj srži, nezreli B limfociti postaju tranzisionalne ćelije koje dalje sazrevaju i napuštaju kostnu srž, formirajući dugoziveći zreli odeljak naivnih IgD+IgM+CD27- B limfocita. Prelazak nezrelih B limfocita u tranzisionalne ćelije i njihov dalji napredak se može pratiti na osnovu ekspresije CD21 molekula. Povećan broj CD21 slabo pozitivnih B limfocita (CD21^{low}) jasno ukazuje na poremećaj sazrevanja ili na preuranjeni egzodus nezrelih B ćelija iz kostne srži. U zdravoj populaciji kao i u našoj kontrolnoj grupi, procenat ovih ćelija je uvek ispod 10%. U obolelih od CVID je identifikovana podgrupa bolesnika sa veoma izraženom populacijom CD21^{low} limfocita čiji broj premašuje 10%. U ovoj grupi je otkrivena i snažna povezanost splenomegalije sa ekspanzijom CD21^{low} B limfocita.⁹ To je bio slučaj i u naših pacijenata.

Nakon stimulisanja antigenom uz odgovarajuće kostimulatorne signale, naivne IgD+IgM+CD27- ćelije odlaze u germinativni centar, razvijajući se u plazma ćelije ili u memorijске B limfocite (CD27+, IgD-IgM-). Novija istraživanja su pokazala da CVID pacijenti imaju redukovani broj memory CD27+ IgD-IgM- B limfocita.⁷ U većini obolelih sa sniženim brojem „switched memorijskih B ćelija“ je nađena povezanost splenomegalije i granulomatozne bolesti. Na osnovu ovih opažanja su kreirane i važeće klasifikacije koje pacijente sa CVID dele u četiri grupe i podgrupe.^{7, 8, 9} Pošto je razvoj memorijskih B limfocita bitno zavistan od formiranja germinativnog centra, nalaz sniženih „switched memorijskih B limfocita (IgD-, IgM-, CD27+) u CVID snažno potkrepljuje hipotezu o poremećenim germinativno-centarskim reakcijama u ovoj bolesti. Poslednju kliničku značajnu podgrupu ćelija u CVID, čine IgM+IgD+CD27+ splenični -marginalno zonalni memorijski B limfociti. Ove ćelije poznate i kao IgM+ memorijski B limfociti, igraju značajnu ulogu u odbrani od inkapsuliranih bakterija. Wehr i saradnici u poslednjoj reviziji klasifikacija CVID nisu uključili ovu populaciju mada kako sami priznaju, to treba učiniti.⁹

Jedini pedijatriski pacijent iz naše analizirane grupe se mogao klasifikovati po klasifikacionom sistemu EUROclass u podgrupu pacijenata bez B limfocita (B-) jer je broj ovih ćelija bio 0,1%. Učestalost ove grupe B- obolelih unutar populacije CVID bolesnika iznosi oko 10%.⁹

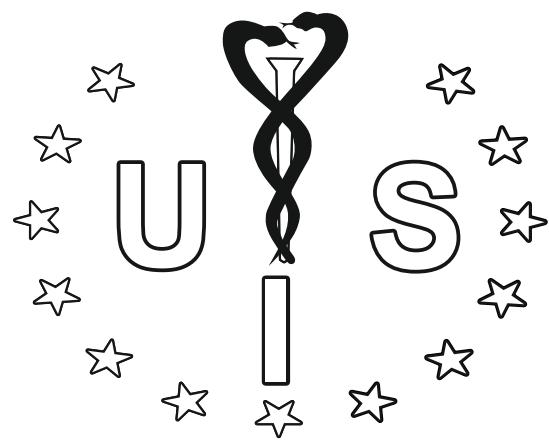
ZAKLJUČAK

Određivanje subpopulacija limfocita u uobičajenoj varijabilnoj imunodeficienciji pruža informacije koje imaju klinički značaj, pomažući i boljem razumevanju patogenetskih mehanizama ove

bolesti. Imunofenotipska analiza bez detekcije ekspresije površinskog CD27, IgD, IgM molekula i CD21^{low} kao i naivnih CD4+ T limfocita nije u stanju da precizno odredi sve relevantne subpopulacije u CVID.

LITERATURA

1. Geha R, Notarangelo LD, Casanova JL, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:776–794.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999;92:34–48.
3. Mellemkjaer L, Hammarström L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:495–500.
4. Ferrer JM, Iglesias J, Hernandez M, Matamoros N. Alterations in interleukin secretion (IL-2 and IL-4) by CD4 and CD4 CD45RO cells from common variable immunodeficiency (CVI) patients. *Clin Exp Immunol.* 1995;102:286–9.
5. Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol.* 2003;40:185–95.
6. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007;178:3932–3943.
7. Warnatz K, Denz A, Drager R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, Eibel H, Schleiser M, Peter HH. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM– IgD–) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency (CVID) – A new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood.* 2002;99:1544–51.
8. Piqueras B, Laveno-Bombed C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, Debre P, Schmitt C, Oksenhendler E. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003;5:385–400.
9. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111:77–85.
10. Ferry BL, Jones J, Bateman AE, Woodham N, Warnatz K, Schlesier M, Misbah AS, Peter HH, Chapel MH. Measurement of peripheral B cell subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID) using a whole blood method. *Clin Exp Immunol.* 2005;140:532–539.
11. Grossman Z, Mlin B, Meier-Schellersheim M, Paul WE. Concomitant regulation of T cell activation and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:387–395.
12. Vlkova M, Thon V, Šarfýová M, Blaha L, Svobodník A, Lokaj J, Litzman J. Age dependency and mutual relations in T and B lymphocyte abnormalities in common variable immunodeficiency patients. *Clin Exp Immunol.* 2006;143:373–379.
13. Brenchley JM, Karandikar NJ, Betts MR, et al. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8+ T cells. *Blood.* 2003;101:2711–20.
14. Fitzgerald JE, Ricalton NS, Meyer AC, et al. Analysis of clonal CD8+ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1995;154:3538–47.
15. Pulik M, Lionnet F, Genet P, Petitdidier C, Jary L, Fourcade C. CD3+ CD8+ CD56– clonal large granular lymphocyte leukemia and HIV infection. *Br J Haematol.* 1997;98:444–5.
16. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood.* 1993;82:1–14.
17. Holm MA, Tjønnfjord G, Yndestad A, Beiske K, Müller F, Aukrust P, Frøland SS. Polyclonal expansion of large granular lymphocytes in common variable immunodeficiency – association with neutropenia. *Clin Exp Immunol.* 2006;144:418–424.



INTERNIST



Violeta Dinić-Radović¹,
Aleksandar Nagorni¹

¹ Klinika za gastroenterologiju
i hepatologiju, Klinički Centar Niš

Rad poslat: februara 2011
Revizija uradjena: marta 2011
Rad prihvaćen: marta 2011

KLINIČKE, BIOHEMIJSKE I EHOSONOGRAFSKE KARAKTERISTIKE KOD PACIJENATA SA METASTATSKOM BOLESTI JETRE

ABSTRACT

CLINICAL, BIOCHEMICAL AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH METASTATIC LIVER DISEASE

Metastatic liver disease is the most common form of liver cancer. In half of patients suffering from different types of malignancy, due to the disease develop distal metastasis to other organs, of which more than 50% in the liver.

In order to determine the clinical, biochemical and echosonographic characteristics of metastatic liver disease were retrospectively analyzed data 171 patients with various types of primary malignancies and metastases in the liver correlated with initial performance status of patients and their serum markers of hepatocellular failure in relation to gender, age and exposure to potential carcinogens.

The largest number of respondents was male, mean age of 72.4 ± 8.6 years. The clinical course is dominated polysymptomatic (26.9%) and jaundice (23.9%) shape of metastatic liver disease and most patients (44.4%) were low performance status (ECOG 3-4). Serum markers of hepatocellular insufficiency were significantly elevated in patients with febrile polysymptomatic and form of illness ($p < 0.05$), while in patients with jaundice form dominated means of mechanical obstruction of bile tract. Ultrasonic examination of the liver in the highest percentage was registered in the form of diffuse metastatic liver disease (52.65%), while solitary hypoechogenic changes verified in 36.25% patients, in contrast to the solitary anechogenic (11.1%). „Target“ type of nonspecific focal metastases was registered at 77.2% of patients.

Metastatic liver disease characterized by a significant presence of previous risk factors for malignancy and a low performance status patients, polysymptomatic clinical symptoms, was significantly expressed in serum markers of hepatocellular insufficiency. Ultrasound examination of the liver is a safe and reliable method for the detection and management of metastases to the liver in patients with advanced malignancies.

Key words: malignancy, metastases, liver, ultrasound.

UVOD

Metastatska jetra, odnosno metastatski tumor jetre, predstavlja najčešći oblik malignih tumora jetre. Primarna lokalizacija tumora koji metastaziraju u jetru, može da bude u različitim organima i tkivima izvora, ali se najčešće nalazi u plućima (karcinom bronha), dojkama kod žena i gastrointestinalnom traktu (primarni maligni tumor debelog creva, pankreasa i želuca)^{1,2}.

Postoje dva puta za širenje metastaza u jetru: 1) putem portne vene i 2) putem hepatične arterije. Metastaze su najčešće multiple, retko solitarne, a mogu biti i difuzne. Javljuju se u bilo kom delu jetre. Dijagnostički minimum za njihovu detekciju podrazumeva: pozitivnu anamnezu, klinički pregled jetre i slezine (hepatosplenomegalija), prisustvo slobodne

tečnosti u trbuhu (ascites), zuticu i perifernih znakova obolele jetre (palmarni eritem, ekhimoze, purpure, krvarenja). Biohemiskim analizama seruma u 70% obolelih se registruju patološki povišene vrednosti parametara jetrene funkcije (aspartat aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), γ -glutamil transpeptidaza (γ -GT), alkalna fosfataza (ALP) i laktat-dehidrogenaza (LDH))³. Postoji 6 kliničkih slika tumora jetre koje se razlikuju po svom toku:

1. asimptomatski oblik,
2. monosimptomatski oblik (bol ispod desnog rebarnog luka),
3. polisimptomatski oblik (opšta simptomatologija insufijencije jetre),
4. febrilni oblik (septične temperature),
5. ikterični oblik (žutica),

6. multimetastatski oblik (simptomatologija od strane prisustva metastaza i u drugim organima)⁴.

Osnovni, a često i prvi pregled svake hepatomegalije je ehosonografija jetre. Biologija tumora, odnosno njegovo embrionalno poreklo, ima povezanost s ultrazvučnim eho-izgledom metastaza u jetri. Ovim pregledom se u jetri, mogu otkriti metastaze, počev od minimalnih 5 mm veličine. Pored biološkog svojstva, na njihovu ultrazvučnu prezentaciju utiče i vaskularizacija metastaze, dužina njenog trajanja, odnosno veličina^{1,3}. Ultrasonografski se opisuju sledeći oblici metastaza:

1. Hiperehogeni tip - ograničene hiperehogene strukture, najčešće porekla gastroinestinalnog i urogenitalnog trakta.

2. Hipoehogeni tip - najčešći oblik (fokalne promene čija je ehogenost manja u odnosu na okolni parenhim jetre, ali je atenuacija ista kao i kod ostalog parenhima).

3. „Target“ tip - ima izgled mete gde je središnji deo hiperehogen, a spolja postoji tanak sloj hipoehogenosti. Ovaj tip nije specifičan za određeni organ.

4. Kalcifikovane metastaze - izrazito ehogene, najčešće gastroinestinalnog porekla.

5. Cistični tip - ograničene anehogene strukture („mucinozni tumori“).

6. Nekrotični tip - nepravilne, ograničene promene sa centralnom anehogenošću.

7. Difuzne metastaze - masivne sitne fokalne slivene lezije, koje daju jetri heterogen izgled, kao da je izjedena moljcima – „moath eaten pattern“, a drugi redji oblik je milijarni oblik⁵.

Dijagnostička pozdanost ultrazvučnog pregleda u otkrivanju metastatskih tumora jetre je 85%, a poseban značaj ima i u diferencijalnoj dijagnozi cista na jetri od fokalnih metastatskih lezija u odnosu na konvencionalnu kompjuterizovanu tomografiju, koja se više upotrebljava u praćenju toka same metastatske bolesti⁵. Ako su osnovne dijagnostičke procedure kod primarne maligne neoplazme insuficijentne, ciljana iglena biopsija metastatske promene na jetri, pod kontrolom ultrazvuka, predstavlja pouzdan i bezbedan dijagnotički postupak, jer je histopatološki nalaz u 65% slučajeva pozitivan⁴. Medjutim, kad je reč o metastazama malignih tumora čija histološka i citološka gradja nije organ-specifična, kao kod adenokarcinoma, skvamocelularnog karcinoma, sarkoma bilo kog tkiva, ili kod malignog limfoma, tada biopsija jetre nije od pomoći u određivanju porekla metastaze². Tumori sa specifičnom histološkom slikom kao što su „oat cell“ tip mikrocelularnog karcinoma bronha, mogu se sa više sigurnosti dijagnostikovati biopsijom jetre, kao metastazni tumori. Teškoće histološke dijagnostike ovih promena rastu sa stepenom diferentovanosti samog tumora⁶.

CILJ RADA

Odrediti klinički oblik i ehosonografski tip metastatske bolesti jetre u korelaciji sa inicijalnim performans statusom obolelih i njihovim serumskim markerima hepatocellularne insuficijencije, a u odnosu na pol, životnu dob i ekspoziciju potencijalnim karcinogenima.

PACIJENTI I METODE

Retrospektivno su analizirani klinički podaci 171 pacijenta sa metastatskom bolesti jetre, dijagnostikovanih u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog Centra Niš, u periodu od januara 2007. godine do decembra 2009. godine. Pacijenti su razvrstavani po polu, životnoj dobi, socijalnom statusu, navici pušenja cigareta i godinama pušačkog staža, kao i ekspoziciji potencijalnim karcinogenima u životnoj i radnoj sredini, kao mogućim faktorima rizika za nastanak i razvoj maligne bolesti. Performans status ispitivanih pacijenata je određivan po ECOG skali opštег stanja zdravlja.

Pacijenti su u skladu sa ispoljavom simptomatologijom razvrstavani po karakterističnim tipovima kliničke slike metastatske bolesti jetre, a od laboratorijskih parametara su praćene serumskе vrednosti markera hepatocellarne insuficijencije:

1. aspartat aminotransferaze (AST),
2. alanin-aminotransferaze (ALT),
3. γ -glutamil transpeptidaze (γ -GT),
4. totalnog bilirubina (TBIL),
5. ukupnih proteina (TPR),
6. alkalne fosfataze (ALP) I
7. laktat-dehidrogenaze (LDH).

Dijagnoza metastatske bolesti jetre je postavljana ehosonografskim pregledom gornjeg abdomena, koji je tumačen u skladu sa aktuelnim ultrazvučnim kriterijumima prezentacije metastatskih promena u jetri i rezultati upoređivani sa rezultatima gore navedenih epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih ispitivanja.

Svi dobijeni podaci su analizirani metodama deskriptivne i analitičke statistike, a statistička značajnost je izračunavana Student-ovim t-testom.

REZULTATI

U posmatranom trogodišnjem periodu (januar 2007. g. - decembar 2009. g.) kod 171 pacijenta koji su po prvi put dijagnostikovani i zbrijnjavani u našoj ustanovi, klinički i ehosonografski je verifikovana metastatska bolest jetre, kao prva klinička manifestacija maligne bolesti.

Najveći broj ispitanih je bio muškog pola (66,6%), prosečne starosne dobi od $72,4 \pm 8,6$

godine. U socijalnoj strukturi, dominirali su penzioneri (79,5%), zemljoradnici (10,5%) i zaposleni (6,5%), dok su samo šest pacijenta (3,5%) bili korisnici programa socijalnog staranja. Većina pacijenata je bila tokom ranije ostvarivanog radnog odnosa, u kontaktu sa potencijalnim karcinogenima na radnom mestu (63,1%) u periodu dužem od 15 godina, veći broj njih sa azbestom (59,2%), ali i hlorom (38,7%) i kalajem (11,1%). Svi ispitanci muškog pola (66,6%) su pušili cigarete, prosečno p/y = $2,3 \pm 0,4 / 41,4 \pm 11,1$ godine, dok je kod svega 55,2% žena registrovana ova navika sa prosečnim kontinuiranim pušačkim stažom od p/y = $1,3 \pm 0,6 / 21,3 \pm 9,3$ godine.

U kliničkoj slici je dominirao polisimptomatski (26,9%) i ikterični (23,9%) oblik metastatske bolesti jetre, a većina pacijenata (44,4%) je bila niskog performans statusa – po ECOG skali od 3 do 4 (tabela 1.).

Tabela 1. Klinička slika i performans status ispitivanih pacijenata.

	KLINIČKA SLIKA METASTATSKE BOLESTI JETRE					
	asimptomatski oblik	monosimptomatski oblik	polisimptomatski oblik	febrilni oblik	ikterični oblik	multimetastatski oblik
ispitanici (%)	11,1	16,4	26,9	8,1	23,9	13,6

Serumski markeri hepatocelularne insuficijencije su bili signifikantno povišeni kod pacijenata sa polisimptomatskim i febrilnim oblikom kliničke slike metastatske bolesti jetre ($p<0,05$), dok su kod pacijenata sa ikteričnim oblikom dominirali znaci mehaničke opstrukcije žučnih puteva. Kod multimetastatskih oblika, očekivano su registrovane visoke vrednosti LDH, ALP, i γ -GT, u sklopu eksten-

Ehosonografskim pregledom jetre registrovan je u najvećem procentu difuzni oblik metastatske bolesti jetre (52,65%), dok su hipoehogene solitarne promene verifikovane kod 36,25% pacijenata, za razliku od solitarnih anehogenih (11,1%). „Target“ tip nespecifičnih fokalnih metastatskih promena je registrovan kod 77,2 % pacijenata.

DISKUSIJA

Više od polovine obbolelih od maligniteta različitih primarnih lokalizacija, prema dostupnim podacima u literaturi, u nepovoljnem i progresivnom toku svoje bolesti razvija distalne metastatske promene na drugim organima i tkivima, od čega u jetri čak 50% njih⁷. Socio-epidemiološki podaci pokazuju da je većina pacijenata bila muškog pola, starijeg životnog doba, značajno dugogodišnjeg pušačkog staža i ekspozicije potencijalnim karcinogeni-

ma u radnoj sredini, što odgovara i podacima u literaturi^{1,7}.

Svi ispitanci su bili niskog performans statusa, a u kliničkoj slici je dominirao polisimptomatski i ikterični oblik metastatske bolesti jetre, dok su serumski markeri hepatocelularne insuficijencije bili signifikantno povišeni kod pacijenata sa polisimptomatskom i febrilnom kliničkom slikom,

Tabela 2. Vrednosti serumskih markera hepatocelularne insuficijencije u različitim oblicima kliničke slike metastatske bolesti jetre kod ispitivanih pacijenata. (* $p<0,05$).

SERUMSKI MARKERI HEPATOCELULARNE INSUFICIJENCIJE							
	AST	ALT	γ -GT	TBIL	TPR	ALP	LDH
Klinička slika	asimptomatski oblik	56,4±7,3	69,1±9,8	52±7,1	9,3±0,4	63,7±5,7	87,9±6,3
	monosimptomatski oblik	46,1±5,6	51,2±5,3	67±6,3	13,1±2,8	68,7±4,3	161,6±45,2
	polisimptomatski oblik	458,8±87,4*	679,3±91,5*	198±21,6*	19,4±6,5	67,5±3,3	563,7±88,7*
	febrilni oblik	346,4±77,6*	557,6±78,8*	176±37,8*	18,5±6,4	56,4±5,3	487,5±69,3*
	ikterični oblik	1128,6±177,8*	1567,4±289,4*	276±68,3*	59,1±6,4*	41,3±4,6*	376,4±47,2
	multi-metastatski oblik	157,8±61,3	257,7±98,1	158±8,3	21,2±5,6	47,3±3,3*	269,8±78,8

zivno proširene maligne bolesti. Registrovane vrednosti markera hepatocelularne insuficijencije u korelaciji sa oblikom kliničke slike metastatske bolesti jetre su prikazane na tabeli 2.

što koreliše s podacima Silvestry-ja, a odgovara terminalnom stadijumu osnovne bolesti⁸. Registrovane vrednosti markera hepatocelularne insuficijencije su većinom korelisale s oblikom kliničke slike metastatske bolesti jetre, a dobijeni podaci su

odgovarali dostupnim u literaturi^{1,3}.

Ehosonografskim pregledom jetre, u našem istraživanju su registrovane u najvećem procentu hipohogene solitarne promene, a „Target“ tip, kao nespecifična fokalna metastatska promena je registrovan kod 77,2 % pacijenata, koje se i u literaturi navode kao najučestaliji ehosonografski oblik^{4,5}.

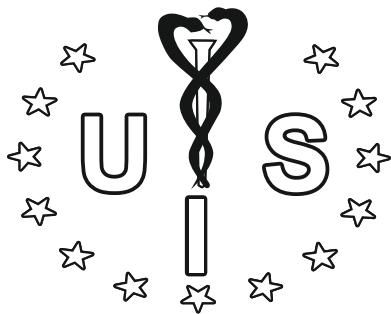
ZAKLJUČAK

Metastatsku bolest jetre odlikuje značajno prisustvo prethodnih faktora rizika za malignitet i nizak performans status obolelih, polisimptomatska klinička slika, uz signifikantno izražene serumske markere hepatocelularne insuficijencije. Ultra-zvučni pregled jetre predstavlja sigurnu i pouzdanu metodu u otkrivanju i praćenju toka metastatskih promena na jetri kod pacijenata sa odmaklim malignitetima.

LITERATURA

1. Teodorović J, et al. Tumori i ciste jetre. In : Teodorović J (ed), Gastroenterologija – treći deo, Dečje Novine, Beograd, 1991:380-81.
2. Bergman B. Staging, distant metastases of lung cancer, proceedings from the ERS school courses 2003, Lausane, Switzerland, 2003:315-25.
3. Glišić Lj. Bolesti jetre. In: Glišić J(ed), Dijagnostika i terapija gastrointestinalnih, hepatobilijarnih i pankreasnih obolenja, Službeni list SRJ, Beograd, 1999: 413-438.
4. Nikolić V, Muzikravić M, Jovanović D, raletić-Savić J. Neoplazme digestivnog trakta. In: Varagić V, popović O, Andrejević M (eds.), Farmakoterapija u gastroenterologiji, Elit-medica, Beograd, 1994:358-71.
5. Teodorović J et al. Ultrasonografija jetre. In Teodorović J (ed), Gastroenterologija – treći deo, Dečje Novine, Beograd, 1991:81-91.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. Eur Respir J 2004; 24:898-904.
7. Choti M, Bulkley G. Management of Hepatic Metastases. Liver Transplantation and Surgery 1999; 5: 65-80.
8. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:225-230.

INTERNIST



Živkica Branković, Zorana Vasiljević

- ODNOS TIPOA LIČNOSTI SA VREDNOSTIMA KATEHOLAMINA I POREMEĆAJIMA RITMA KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA 175

Marija Zdravković, Mirjana Krotin

- EHOKARDIOGRAFSKI ASPEKTI ATLETSKOG SRCA – KLINIČKE DILEME 183

Željka Savić, Vladimir Vračarić, Ljiljana Hadnadjev, Dragomir Damjanov, Zora Petrović, Aleksandar Knežević, Tatjana Pešić, Violeta Mihajlović, Tatjana Jocić, Olgica Latinović, Tihomir Orlić, Nada Pekić, Žarko Krnetić

- PROGUTANI METAK - PRIKAZ SLUČAJA 187

Branko Jakovljević, Vesna Stojanov, Dragan Lović, Katarina Paunović, Milan Lović

- THE EFFECT OF ALCOHOL CONSUMPTION ON CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY IN A THIRTY-YEAR FOLLOW UP STUDY 191

Goran Marjanović, Dragana Drašković, Stefan Lukić

- FLOW CITOMETRIJSKA DETEKCIJA SUBPOPULACIJA LIMFOCITA U UOBIČAJENOJ VARIJABILNOJ IMUNODEFICIJENCIJI 197

Violeta Dinić-Radović, Aleksandar Nagorni

- KLINIČKE, BIOHEMIJSKE I EHOSONOGRAFSKE KARAKTERISTIKE KOD PACIJENATA SA METASTATSKOM BOLESTI JETRE 203



INTERNIST

Uputstvo za pisanje rada

Opšta upustva

Tekst rada kucati u programu WORD, Latinicom, sa dvostrukim prevodom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 (12Pt). Posle svakog znaka interpukcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Radove slati isključivo na srpskom jeziku, osim sažetka rada koji je na engleskom jeziku.

Radove slati putem elektronske pošte na adresu (email: info@uis.org.rs)

Rad mora da sadrži:

1. Naslovna strana

Na prvoj stranici treba navesti sledeće:

- Naslov rada
- Puna imena i prezimena autora (bez titula)
- Zvaničan naziv ustanove u kojima autori rade i mesto i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora.
- Ukoliko je rad saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti naziv sastanka, kao i mesto i vreme održavanja.
- Na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt i email adresu, jednog od autora radi korespondencije.

2. Sažetak (abstrakt)

Sažetak, na posebnom listu na engleskom jeziku, do 500 reči, u prikazima slučajeva do 200, na kraju sažetka navesti 2-6 ključnih reči. Sažetak mora da sadrži: uvod, cilj rada, metod rada, rezultate i zaključak.

3. Tekst

Tekst originalnog rada mora da sadrži: uvod, cilj rada, metodologiju, rezultate, diskusiju, zaključak, literaturu.

Prikaz bolesnika: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena.

4. Literatura

Korišćenu literaturu otkucati na posebnom listu iza teksta. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navodjenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30.

5. Legende za slike, grafikone, tabele

Legende za slike poslati na posebnom listu, na kraju rada iza literature. Grafikone poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad grafikona. Tabele poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad tabele

Obim rukopisa: Celokupni rukopis rada mora iznositi za originalni rad, do 5000 reči, za prikaz bolesnika do 2000 reči.

Propratno pismo: Uz rad obavezno poslati propratno pismo, koje treba da sadrži:

- Izjavu da rad nije predhodno publikovan i da nije podnet za objavljinjanje u nekom drugom časopisu
- Izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi koautori.

Slanje rada: Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se putem emaila: info@uis.org.rs

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616.1/4.

INTERNIST : naučni časopis Udruženja internista Srbije = scientific journal of Serbian Association of Internal Medicine / glavni urednik Aleksandar Nagorni . - Vol. 1 (2009) . - Niš (Jovana Ristića 20-2) : Udruženje internista Srbije, 2009 (Niš : Punta) . - 28 cm

Tromesečno
ISSN 1821-0872 = Internist (Niš)
COBISS.SR-ID 156455436

Instructions for writing a paper

General instructions

Type the text of the paper in WORD program, in Latin, with double spacing, using only Times New Roman font of size 12 (12Pt). After every punctuation mark, leave just one blank space. If special signs (symbols) are used in the text, use Symbol font. Send the papers only in Serbian, except for the paper abstract which should be in English.
Send the papers by e-mail address (email: info@uis.org.rs)

The paper has to contain:

1. Front page

State the following on the front page:

- Paper title
- Full names and surnames of the authors (without titles)

• Official name of the institution and town where authors work in the order respective to the indexed numbers of the authors

- If the paper has been presented at some scientific meeting, name the meeting, as well as when and where it was held.

- At the bottom of the page, state the name and surname, contact address and e-mail address of one of the authors for the sake of correspondance

2. Abstract

Abstract, should be on a separate sheet of paper in English, up to 500 words, in case reports up to 200 words, with 2-6 key words stated at the end. Abstract should contain: introduction, purpose of the paper, working method, results and the conclusion

3. Text

Text of the original paper must contain: introduction, purpose of the paper, methodology, results, discussion, conclusion and literature.

Patient's report: introduction, patients' report, discussion, literature. Names of patients, initials or numbers of case reports should not be used

For medication names use just generic names.

4. Literature

Type used literature on a separate sheet of paper after the text. References should be numbered by ordinal Arabic numbers according to their appearance in the text. Number of references should not exceed over 30.

5. Legends for pictures, graphs and tables

Send legends for pictures on a separate sheet, at the end of the paper after literature. Send graphs on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the graph. Send tables on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the table.

Manuscript opus: The entire manuscript for original paper must have 5000 words, that is 2000 words for patient's report

Covering letter: It is obligatory to send with the paper a covering letter which should contain:

- A statement that the paper has not been published before and that it has not been submitted for publishing in another magazine

- A statement that the manuscript has been read and approved by all co-authors

Sending of the paper: Paper manuscript and all the supplements should be sent by email: info@uis.org.rs